

M. med.

503

n

ÜBER DIE

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG

DES

CHININ.

VON

DR. NICOL. JERUSALIMSKY,

DOCENT AN DER KAISERL. UNIVERSITÄT IN MOSKAU.

BERLIN 1875.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

15/2

M. med. 503 n

Jerusalimsky

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG

<36636809640012

S

<36636809640012

Bayer. Staatsbibliothek

ÜBER DIE
PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG
DES
CHININ.

VON

DR. NICOL. JERUSALIMSKY.

DOCENT AN DER KAISERL. UNIVERSITÄT IN MOSKAU.

BERLIN 1875.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

PHYSIOLOGISCHE WIRKUNG

CHININ



BERLIN 1875
VERLAG VON AUGUST HIRSCHMANN
10, KÖNIGLICHE STRASSE 10

Vorrede.

Die Frage über die physiologische Wirkungsweise des Chinin ist vielfach in der alten und modernen medicinischen Literatur besprochen worden. Kliniker und Experimentatoren bestrebten sich schon seit lange und mit gleichem Fleisse — auf dem Wege der Beobachtung, wie des Experimentes — die verschiedenen Verhältnisse, welche auf die Aeusserung der Kräfte, die dem Chinin innewohnen, hier befördernd, dort hemmend einwirken, gründlich zu erforschen, seine Anwendung am Krankenbette auf festen Principien aufzubauen und dem practischen Arzte einen zuversichtlichen Leitfaden an die Hand zu geben.

Es ist indessen zu bedauern, dass diese doppelt angestrebten Bestrebungen der Autoren doch nur zum Theil einen gewissen Erfolg erzielt haben; das allgemeine Bild der Wirkungsweise des Chinin blieb auch noch bis jetzt mit einem Nebel der Unklarheit umschleiert. Eine Verwirrung von Meinungen und Hypothesen, ein Widerspruch in den Ergebnissen des Versuches machen es noch bis heut zu Tage schwer, eine befriedigende Theorie der Gesamtwirkung des Chinins aufzustellen. Vielmehr widersprechen sich letztere gegenseitig und harmoniren keineswegs mit dem allgemeinen Gang der Erscheinungen, die das erwähnte Mittel in den verschiedenen Systemen des Organismus hervorruft. Schon eine flüchtige Uebersicht der Literatur über die Wirkung des Chinin wird das Gesagte völlig bestätigen. In diesem Labyrinth von Widersprüchen und Undeutlichkeit wird es dem unparteiischen Leser schwer sich zu orientiren und den geraden Weg zu verfolgen. Er weiss nicht, was er glauben, welcher Ansicht er sich

anschliessen soll und was als Unwahres, falsch Gedeutetes der Vergessenheit übergeben werden kann. Und was mehr zu sagen hat, diese Undeutlichkeit, dieser Wirrwar der Ansichten erstreckt sich sogar bis auf jene Erscheinungen, welche der Beobachtung und richtigen Beurtheilung leicht zugänglich sind.

Diesen Nebel zu zerstreuen, diese Widersprüche zu erklären und endlich die Lücken, die den Kern der Sache — die Wahrheit — verhüllen, auszufüllen, war mein Bestreben bei Vollführung der vorliegenden Arbeit.

Indem ich dieselbe in dieser Absicht begann, stiess ich zufälliger Weise auf Thatsachen, die vorher entweder ausser Acht gelassen oder sogar gänzlich verläugnet worden waren, die indessen durchaus dazu geeignet sind, die Frage über die Art und Weise der Wirkung des Chinin zu beleuchten. Natürlich konnte ich in der vorliegenden Arbeit nur einen kleinen Theil meiner Versuche aufführen; um den Leser mit einer Unzahl von Experimenten, die sich vollkommen gleichen, nicht zu ermüden, hielt ich es für Recht, von letzteren nur so viel mitzutheilen, als nothwendig erschien, um meine Ansicht über die betreffende Frage klar zu machen. Ob ich mit meiner Arbeit zur Lösung der wichtigen Frage etwas Wesentliches beigetragen habe, überlasse ich der Entscheidung der Leser; dass sie aber mit Ernst und Gewissenhaftigkeit von mir in allen Punkten bearbeitet worden ist, glaube ich annehmen zu dürfen. Endlich muss hier noch erwähnt werden, dass in dieser Arbeit einige, nämlich die in den letzten zwei Jahren veröffentlichten Mittheilungen über diesen Gegenstand nicht berücksichtigt worden sind; dies geschah desshalb, weil meine Arbeit bereits zwei Jahre vollendet ist, sowie auch desshalb, weil jene Mittheilungen für die vorliegende Frage einen wesentlichen Beitrag nicht geliefert haben.

Herrn Professor A. Sokolowski, in dessen Laboratorium diese Arbeit ausgeführt worden ist und der mir als Leiter und Förderer derselben mit Rath und That beigestanden hat, sage ich meinen besten Dank.

MOSKAU, 20. März 1875.

Der Verfasser.

INHALT.

	Seite
Vorrede	III
I. Ueber den Einfluss des Chinin auf den Puls und Blutdruck	1
II. Die Beziehungen des Chinin zur Respiration	17
III. Der Einfluss des Chinin auf die Temperatur	21
IV. Die Beziehungen des Chinin zur Schnelligkeit der Blutcirculation	34
V. Der Einfluss des Chinin auf die weissen Blutzellen	42
VI. Die Wirkung des Chinin auf die Milz	47
VII. Schlussfolgerungen	69
VIII. Versuche	72

INHALT

1	Einleitung
2	I. Ueber den Fortschritt des Chlors auf den Tod und Blutdruck
3	II. Ueber die Bedeutung des Chlors für die Respiration
4	III. Ueber die Bedeutung des Chlors für die Temperatur
5	IV. Ueber die Bedeutung des Chlors für die Schweißsekretion
6	V. Ueber die Bedeutung des Chlors für die weissen Blutkörperchen
7	VI. Ueber die Wirkung des Chlors auf die Niere
8	VII. Ueber die Bedeutung des Chlors für die Verdauung
9	VIII. Ueber die Bedeutung des Chlors für die Fortbewegung

I.

Ueber den Einfluss des Chinin auf den Puls und Blutdruck.

In dieser Frage wurden vor Briquet beinahe gar keine genauen Experimentalforschungen angestellt. Die Aerzte begnügten sich, um die Chininwirkung zu erklären, mit den bei Thieren erhaltenen toxischen Erscheinungen, oder sie gründeten ihre Resultate auf die Beobachtungen am Krankenbette und selten an gesunden Menschen. Die Mehrzahl der Aerzte, wie Magendie, Wibmer, Barbier, Mitscherlich, Brodie, Duval, Mêlier, Baldwin, hielten das Chinin hinsichtlich seiner Wirkung auf's Blutsystem für ein erregendes, tonisches Mittel. Caventou vergleicht z. B. die Wirkung des Chinin mit der des Kaffee; er erwähnt, dass er während der Chininbereitung öfters gezwungen war Chinin zu schmecken, wovon Herzklopfen und Kopfcongestionen entstanden sein sollen. Giacomini, der Chinin an sich selbst prüfte, sah Beschleunigung des Pulses nach dem Gebrauche von 6 Gran eintreten, nachdem er aber im Laufe des Abends $4\frac{1}{2}$ Gramm eingenommen hatte, fand er den Puls am Morgen um 8—9 Schläge herabgesetzt. Eine Stunde nach dem Gebrauche von 12 Gramm (196 Gran), die auf einmal im Zuckerwasser von einem kräftigen Subject eingenommen wurden, sah Giacomini Bewusstlosigkeit, Starrheit, bleiches Gesicht, Kälte des ganzen Körpers, einen sehr schwachen und verlangsamten Puls, Pupillenerweiterung, Sehverlust, Taubheit und Verlangsamung der Respiration eintreten. Bei Versuchen an Kaninchen, welchen er bis zu 1 Drachme Chinin in den Magen

einführte, bemerkte er zunächst gar keine Erscheinungen; sobald aber nach dem Chiningebrauche ungefähr 20 Tropfen Schwefelsäure gegeben wurden, oder die letztere mit der Chininlösung gemischt war, erfolgte bald der Tod. Es gab aber auch Aerzte, die dem Chinin eine hyposthenische Wirkung zuschrieben, wie z. B. Bailly, Banquier, Favier, Monneret, Baudelocque, Rilliet, Barthez, Legroux und Andere.

Im Jahre 1852 schrieb Briquet eine ganze Monographie über die Chinarinde und ihre Präparate, dieselben im physiologischen und therapeutischen Sinne betrachtend; er bestätigt die Beobachtung von Giacomini hinsichtlich der je nach der Gabe sich richtenden Differenz der Chininwirkung. In mässigen Gaben ist Chinin laut dem Ausspruche aller Beobachter ein Excitans (*A des doses de 15 à 30 centigr. de sulphate de quinine, le quinquina jouit d'une manière apparente de la propriété d'activer la circulation, la respiration et la nutrition, d'élever en un mot, le niveau des actions principales de la vie; mais à des doses plus fortes, à des quantités de 60 centigr. au minimum la scène change complètement.... Briquet pag. 262*); in grossen Dosen aber — vom Gramm anfangend — ist Chinin zufolge seiner Beobachtungen ein hyposthenisches Mittel. Den letzteren Dosen, die vor ihm wenig untersucht und nur oberflächlich von einigen Autoren berührt waren, widmete Briquet eine besondere Aufmerksamkeit zu. Er gelangte durch seine Beobachtungen zu folgenden Resultaten:

1) In Dosen von 1—2 Gramm oder mehr — verlangsamt das schwefelsaure Chinin den Puls;

2) diese Wirkung ist recht anhaltend, indem sie manches Mal einige Tage nach dem Aussetzen des Salzes fort dauert;

3) sie hängt von der Quantität des auf einmal gebrauchten Chinin ab; eine Einzeldose von einem Gramm scheint die geringste Quantität zu sein, nach der man eine deutliche Wirkung bemerken kann;

4) die Wirkung ist nicht absolut, indem ein zu gleicher Zeit stattfindender Entzündungsprocess sie schwächen kann;

5) diese Pulsverlangsamung ist unmittelbar, direct und dabei keinen anderen Einflüssen unterworfen.

Weiter berichtet Briquet über Versuche, bei denen er 9 Hunden 50 bis 200 Centigramm schwefelsaures Chinin in's Blut eingeführt hatte und darauf Sinken des Blutdrucks auf $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ unter die Norm beobachtete; dieses Sinken entsprach der Quantität des eingeführten Chinin. In 11 Versuchen, in welchen er 1—2—3 Gramm einspritzte, sah er sofortigen Stillstand des Herzens eintreten, wonach der Tod des Thieres erfolgte; er meint, dass die Ursache des Todes in einer Ohnmacht bestehe, die vom Verluste der Contractionskraft des Herzens herzuleiten sei. Das mehr oder minder rasche Eintreten des Stillstandes des Herzens hängt sowohl von der Quantität des eingeführten Mittels, als auch von der individuellen Widerstandsfähigkeit des Thieres ab; einige Hunde vertragen grosse Dosen, andere sterben von kleineren. Um den directen Einfluss des Chinin auf's Herz zu beweisen, tödtete der Autor das Thier mit einem Hammerschlage auf den Kopf, und indem er rasch das noch recht energisch functionirende Herz entblösste, spritzte er Chinin in die arter. coronaria und in die Herzhöhlen ein. Als Resultat solcher Versuche ergab sich bei ihm immer augenblicklicher Stillstand des Herzens. Um dieses Ergebniss zu controliren, spritzte er anstatt des Alkaloides reines Wasser ein; das letztere vernichtete nicht die Herzcontraction; es verstärkte im Gegentheile dieselbe während 10 bis 15 Minuten. Die oben erwähnte Thatsache überzeugte den Autor vollständig von dem unmittelbaren Einfluss des Chinin auf's Herz. Chinin in's Zellgewebe und in's Lungenfell eingeführt, hatte denselben Effect; zu demselben Resultate führten den Autor auch practische Untersuchungen über den Chinineinfluss in febrilen und nervösen Krankheiten.

Im Sinne von Briquet äusserten sich später Dumeril, Demarquay, Seegal, Reil, Schlokow und Mendenhall, Eulenburg und Simon. Wir müssen hier mit einigen Worten die Arbeiten der letztgenannten Autoren berücksichtigen. Schlokow und Mendenhall bewiesen durch Vivisectionen an Kaninchen, dass bei kleinen und mittleren Dosen der Puls sich zuerst beschleunigt und später sich verlangsamt, bei grossen Dosen aber eine rapide Schwächung der Herzthätigkeit eintritt. Die Durchschneidung der

nerv. vagi hatte gar keinen Einfluss auf den vom Chinin verlangsamten Puls; daraus schliessen die Experimentatoren, dass die durch Chinin entstandene Verlangsamung der Herzthätigkeit nicht von Reizung der nerv. vagi, sondern von der Lähmung der sympathischen Ganglien oder des Herzmuskelgewebes herrührt. Aus den Versuchen an Fröschen ersah Schlokow eine beständige Verlangsamung der Herzcontraction, die desto schneller und stärker eintrat, je grösser die Dosis des eingeführten Chinin war. Eulenburg und Simon stellten eine Reihe von Versuchen über den Einfluss des schwefelsauren Chinin bei Fröschen an und gelangten hinsichtlich der Wirkung dieses Mittels auf's Herz zu folgenden Ergebnissen: der Einfluss des Chinin giebt sich durch die Abschwächung der Herzenergie und durch die Verminderung der Pulsfrequenz kund. Diese Chininwirkung tritt sehr schnell, wie nach grossen, so auch nach kleinen Dosen ein. Die Energieverminderung äussert sich ziemlich schnell und dabei zuerst in den Ventrikeln, die während der Systole erweitert und von dunkelrother Farbe erscheinen. Die Herzspitze gelangt öfters zum Stillstande, während die Vorhöfe und die Sinus venos., wenn auch schwach, zu pulsiren fortfahren. Die Pulsationsgeschwindigkeit nimmt sehr schnell nach der Einverleibung des Chinin ab, der complete Stillstand des Herzens aber tritt lange Zeit nach dem Aufhören der Respiration, manchmal erst 4—5 Stunden nach der Vergiftung ein. In Folge dieser Thatsachen gelangen die Autoren zu der Ueberzeugung, dass Chinin direct auf's Herz und dabei unabhängig von der Athmung wirkt, so dass der unmittelbare Einfluss auf die Blutcirculation stärker ist, als auf die Respiration. Die Durchschneidung der nerv. vagi vermindert die Wirkung des Chinin auf's Herz nicht; demnach ist es am wahrscheinlichsten, dass Chinin auf die automatischen Centren des Herzens, dieselben paralysirend, wirkt. Die Unwirksamkeit des Chinin auf das Herzgewebe lässt sich nach der Meinung der Autoren dadurch beweisen, dass ein Froschherz, in eine Chininauflösung (1 : 6) gelegt, oder mit derselben befeuchtet, noch lange Zeit sich zu contrahiren fortfährt. Diese Versuche wurden noch einmal von Woronow und in der letzten Zeit von Ile bestätigt.

Die Meinung von der hyposthenischen Chininwirkung wurde am meisten durch die Arbeiten von Lewitzky unterstützt. Er experimentirte an Kaninchen, denen er Chinin in's Blut einführte; er spritzte $\frac{1}{4}$ —3 Gran in kurzen Zwischenräumen von 15—20 Minuten ein. Als ein beständiges Resultat ergab sich bei Lewitzky Verlangsamung der Herzschläge. Nur nach sehr kleinen Dosen trat zuerst eine Beschleunigung ein, der späterhin Verlangsamung nachfolgte. Diese Beschleunigung wurde vermindert oder ganz aufgehoben, wenn die Dose vergrößert wurde. Bei der Einverleibung von 2—3 Gran sah man rapiden Stillstand des Herzens eintreten und der Tod erfolgte unter Convulsionen. Um die Frage zu lösen, auf welche Weise Chinin den Puls verlangsamte, durchschnitt Lewitzky Kaninchen die nervi vagi, den oberen Halstheil des Rückenmarks und den sympathischen Nerv am Halse und vergiftete sie darauf mit Chinin; dabei fand er beständig die Herzcontractionen verlangsamt. Daraus zieht er den Schluss, dass Chinin weder auf die excitirenden, noch auf die hemmenden Centren der Herznervenfasern Einfluss ausübt. Als er später die Wirkung des Chinin auf die peripherischen Endigungen der Herznerven untersuchte, fand er, dass die Endigungen der nervi vagi im Herzen vom Chinin nicht afficirt werden, da der Stillstand des Herzens, der durch den Reiz des peripherischen Theils des nerv. vagus — mittels des Inductionsstromes — erhalten wird, nach der Vergiftung durch dieselbe Stromkraft, wie vor der Chinineinführung, zu Stande kommt. Endlich sah Lewitzky Beschleunigung der Herzcontraction eintreten, nachdem er den durchschnittenen sympathischen Nerv gereizt hatte, während die Herzschläge vom Chinin verlangsamt waren; daraus schiesst er, dass auch die peripherischen Endigungen des sympathischen Nerven nicht afficirt seien. Um also die Ursache der unter dem Chinineinflusse entstandenen Verlangsamung der Herzcontractionen zu erklären, blieb nichts übrig, als diese Ursache in der Affection des Herzmuskels zu suchen. So machte er es auch: nachdem er bei Kaninchen durch die Chininvergiftung Herzstillstand bewirkt hatte, reizte er das Herz mittels des electrischen Stromes; es ergab sich, dass der letztere gar keine, oder eine sehr geringe Reaction im Herzen der Kaninchen und Katzen

hervorrief. Auf Grund dieser Versuche sieht Lewitzky die durch Chinin entstandene Pulsverlangsamung als ein Resultat der Herzmuskelaffectio an. Hieraus erklärt er ebenfalls das Sinken des arteriellen Drucks. Was den Einfluss des Chinin auf die Gefässe betrifft, so gelangt Lewitzky zu negativen Resultaten; indem er die Gefässe am Froschschenkel und im Katzenauge mit dem Ophthalmoskop beobachtete, fand er, dass Chinin weder eine Erweiterung, noch eine Verengerung der Gefässe nach sich zieht; es entsteht aber dabei Blutansammlung in den Venen, was er der Abschwächung der Herzthätigkeit zuschreibt. Im Widerspruche zu Lewitzky äusserte sich in der letzten Zeit Liebermeister, der auf klinische Beobachtungen gestützt, dem Chinin keinen depressirenden Einfluss auf's Blutgefässsystem zuspricht, indem er die zuweilen beim Chiningebrauche entstandene Pulsverlangsamung nur der Temperaturabnahme zuschreibt. — Elson theilt mit, dass er alle halbe Stunden 20 Gran Chinin, bis 200 Gran (!) im Laufe des Tages eingab, und doch dabei nicht die geringste Pulsverlangsamung bemerkte; bei der Untersuchung mit dem Sphygmograph, fand er den Puls voller und den Blutdruck erhöht. Bonwetsch unternahm bei Hunden subcutane Injectionen von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Grm. und fand beständig eine bedeutende Pulsbeschleunigung und zwar nicht nur kurze Zeit nach der Einführung des Mittels, sondern noch nach 24 Stunden. Er hält Chinin für ein das Blutgefässsystem erregendes Mittel. Schulz injicirte Kaninchen 3—6 Gran Chinin, bemerkte aber niemals irgend eine, weder qualitative, noch quantitative Veränderung der Herzthätigkeit. Block gelangte auf Grund seiner Versuche an Kaninchen und Hunden, im Ganzen nur 8 an der Zahl, zur Ueberzeugung, dass bei einer in's Blut injicirten Chinindose — bis 5 Gran — der Puls sich beschleunigt, nach der Vergrösserung der Dose bis 8 Gran die Frequenz des Herzschlages sich verlangsamt; zuweilen (in einem Versuche) erfolgte der Tod. Beim Einführen von 4 Gran in die Vene eines Hundes stieg der Blutdruck und der Puls wurde beschleunigt. In Folge dieser Versuche stellte er den Satz auf, dass Chinin in kleinen Dosen den Puls beschleunigt, in mittleren und grossen aber denselben verlangsamt und dabei die Herzthätigkeit herabsetzt.

Die letztgenannte Arbeit beschliesst eine Reihe von 50 jährigen Untersuchungen über die Chininwirkung. Wie zu ersehen ist, bieten die oben erwähnten, durch die Wissenschaft erworbenen Thatsachen und Meinungen einen grellen Contrast dar: einige behaupten, dass Chinin das Gefässsystem deprimirt, den Puls verlangsamt; andere wieder, dass er das Gefässsystem irritirt und den Puls beschleunigt. Nur sehr wenige Autoren schrieben dem Chinin, je nach der Grösse der Gabe, beide Wirkungsarten zu. Doch schon eine gründlichere Beurtheilung der Ursachen dieser Widersprüche beweist, dass Alles einerseits von der Quantität des Mittels, andererseits von der Verschiedenheit der beobachteten klinischen Fälle, von der Wahl der Versuchsthiere und vielleicht noch vom Vorurtheile abhing.

Um dieser Unbestimmtheit und Zweideutigkeit ein Ziel zu setzen, unternahmen wir eine Reihe von Untersuchungen und zwar hauptsächlich hinsichtlich der Wirkung kleiner und mittlerer vertheilter Dosen, auf welche die Experimentatoren wenig Rücksicht genommen haben; wir stellten übrigens auch einige Versuche mit grossen Einzeldosen an. Die Untersuchungen wurden ausschliesslich an Hunden vorgenommen. Kaninchen und Frösche, an denen gewöhnlich experimentirt wurde, eignen sich, wie wir weiter sehen werden, wenig dazu. Das Mittel wurde auf verschiedenen Wegen, unter beständiger Steigerung und Wiederholung der Dosen, eingeführt. Berücksichtigt wurden bei der Beobachtung der Puls, die Temperatur und die Respiration theils im Zusammenhange mit dem Blutdruck, theils getrennt davon. Um die Wirkung des Mittels klar zu stellen, berücksichtigten wir verschiedene Momente, unter deren Einfluss das Gefässsystem im Organismus steht, und legten hierbei besonderen Werth darauf, die sehr zweifelhaften Untersuchungen von Lewitzky zu controliren. Wie bekannt, werden zu diesen Momenten hauptsächlich gerechnet:

- 1) die im Herzen sich befindenden Ganglien, deren Function von den erregenden Centralelementen (Bezold) abhängt, die aus dem Hirn am Halse und dem sympathischen Nerv durch das Ganglion stellatum gehen;

2) die hemmenden, automatischen oder reflectorischen Centren, die sich im Herzen und im verlängerten Mark befinden und

3) das vasomotorische Centrum, welches die Bewegung der glatten Muskeln der Gefässe beeinflusst, von welchen wiederum der intracordiale Druck und demnach die Kraft und Frequenz der Herzschläge abhängt.

Da Chinin unzweifelhaft auf das Nervensystem wirkt, so ist es natürlich von grosser Wichtigkeit zu wissen, auf welchen Theil desselben und in welcher Reihenfolge das Mittel seinen Einfluss übt; ferner ob nur die Ganglien oder auch das Muskelgewebe afficirt wird? Dadurch, dass wir den Einfluss eines oder des anderen Elementes auf das Herz oder die Gefässe eliminirten und nun die Wirkung des Mittels auf die isolirte Blutcirculation untersuchten, konnten wir — aus dem Vergleiche des Normalzustandes mit der durch Chinin geänderten Function — am besten die Frage lösen.

Betrachten wir zunächst das Resultat, welches sich aus den unten angeführten Versuchen hinsichtlich der Zahl der Herzschläge und des damit in Verbindung stehenden Blutdrucks ergibt, so sind wir zu folgenden Schlüssen berechtigt: beinahe in allen Fällen, wo das Mittel in wiederholten Einzelgaben in's Blut, unter die Haut oder in den Magen eingeführt wurde, entsteht — entgegen dem Resultate Lewitzky's und Anderer — eine beständige Beschleunigung der Herzschläge, die wohl einigen Schwankungen unterworfen waren, aber immer das normale Niveau überstiegen; diese Beschleunigung erreichte zuweilen mehr wie die doppelte Zahl; man bemerkt bei dieser wachsenden Beschleunigung, wenn die Dosen wiederholt werden, dass der Puls kleiner, später kaum fühlbar und dann, in Folge des durch Lähmung entstandenen Stillstands des Herzens, rapide verschwindet. Die Beschleunigung des Herzschlags entstand gleichmässig nach kleinen und auch nach mittleren Dosen, von 1 bis 5 Gran, auch wenn das Gesamtquantum des im Verlaufe des Versuches eingeführten Chinin als eine toxische Dose angesehen werden konnte. Die Herabsetzung und der Stillstand der Herzschläge entstanden erst kurz vor dem Tode des Thieres in der Periode der Asphyxie

und der Lähmung des Herzens, welches bereits durch keinen Reiz zum Leben erweckt werden konnte.

In den Versuchen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 wurden die Dosen bis 14—23 Gran gesteigert, aber es änderte sich nicht der Charakter des Pulses, wenn nur die Injection eine getheilte war. Dasselbe geschah auch bei der subcutanen Einführung grosser Dosen von 10 bis 20 Gran auf einmal, und zwar sowohl im gebundenen Zustande des Thieres, als auch in ruhiger, zwangsfreier Lage, — der Puls beschleunigte sich gleichmässig. Die in den Magen eingeführten Dosen von 5 bis 10 Gran wirkten schwächer und langsamer, ebenso wie mittlere getheilte Dosen bei Injectionen, bei der Einführung unter die Haut oder in's Blut. Beinahe in allen Versuchen, die von uns unternommen wurden, stieg beständig die Pulsfrequenz; nur in zwei Versuchen entstand eine nicht lange Zeit dauernde Verlangsamung, die später dennoch in eine Steigerung überging. Der Blutdruck stieg unter dem Chinineinflusse ebenfalls in den meisten Versuchen zuerst unter Schwankungen über die Norm, begann später aber, nach Verlauf von 60—40—20 Minuten, gewöhnlich zu sinken, wobei er unter das normale Niveau herabging; das letztere fand in acht Fällen unter zwölf statt, und zwar sowohl bei getheilten kleinen, als auch bei mittleren Dosen. Eine jede einzeln vorgenommene Chininjection verursachte dennoch immer, doch nur auf kurze Zeit, eine Erhöhung des Druckes, obgleich, wie gesagt, der letztere im Allgemeinen zum Fallen geneigt war.

Diese Beobachtungen sind nicht mit den Versuchen von Lewitzky übereinstimmend, da er beständig nur ein Fallen des Blutdrucks fand; sie gleichen aber sehr den Resultaten von Radakoff, der ebenfalls die Wirkung der mittleren Chinindosen untersuchte.

Nach der Einverleibung grosser Dosen (Versuche 5, 6) fiel der Blutdruck entweder direct oder (in 2 Fällen) gleich dem Pulse, nach einer kurzen Erhöhung. Unter allen von uns beobachteten Fällen kamen übrigens vier vor, wo wir ebenfalls wie am Pulse einige Abweichungen bemerkten — der Blutdruck fiel nach einer kurzen Erhöhung, später stieg er wieder bis zum früheren Niveau und darnach begann ein beständiges Fallen des Druckes.

Nachdem wir so die unter dem Chinineinfluss entstandenen Veränderungen betrachtet haben, können wir zur Beurtheilung ihrer Bedeutung und zur Lösung der Frage von den Ursachen ihrer Entstehung übergehen. Die Frequenz des Pulses kann entweder von der Lähmung des regulatorischen Herzapparates oder von der Reizung der excitomotorischen Centralelemente oder endlich von der directen Chininwirkung auf die im Herzen sich befindenden motorischen Apparate abhängen. Wenn wir die Schlussfolgerungen von Schlokow berücksichtigen, scheint es uns am wahrscheinlichsten, die nächste Ursache der Pulsveränderung in den nervi vagi zu suchen. Um sich davon zu überzeugen, stehen drei Wege offen:

1) Untersuchung der Wirkung auf's Herz nach Durchschneidung der nervi vagi und der Vergleich der Erscheinungen mit den oben erwähnten Versuchen;

2) verschiedene Dosen auf's Versuchsthier wirken zu lassen und dabei die Reizbarkeit der vagi durch Elektrisation der peripherischen Endigungen zu prüfen, und

3) die Untersuchung des Zustandes dieser Nerven in ihrem Ursprunge im verlängerten Mark.

Nach Durchschneidung der nervi vagi bei Hunden (Versuch 7) sehen wir die Pulsfrequenz in Folge der Chininwirkung noch höher steigen; es leuchtet ein, dass dieses Steigen hier nicht der Lähmung dieser Nerven zugeschrieben werden kann, vielmehr muss hierbei noch eine Wirkung auf andere Nerven Elemente zugelassen werden. Die weitere Pulsbeschleunigung könnte von der Wirkung des Chinin auf den hemmenden Centralapparat des Herzens abhängen, welcher von der medulla oblongata aus durch die nervi vagi zur Function impulsirt wird; auf das letzte deutet in der Mehrzahl der Fälle der rapide Eintritt der Pulsbeschleunigung hin, besonders bei der Einführung des Mittels in's Blut, und in anderen wenigen Fällen die Pulsverlangsamung (Versuch 2); die letztere lässt sich ebenfalls nicht anders erklären, als nur durch den vorhergegangenen Reiz dieser Centren. Die Elektrisation der peripherischen Endigungen der nervi vagi (Versuch 8) dient ebenfalls zum Beweise, dass Chinin die Kraft dieses Apparates schwächt und in grossen Dosen sogar lähmt, da bei gewissen Dosen Herzstillstand

sogar bei 0 der Spiralentfernung nicht entsteht; hieraus entwickelt sich also das relative Functionsübergewicht anderer Nerven-elemente des Herzens, — bei gleichzeitigem Reiz der letzteren.

Auf diese Weise haben wir das Recht Chinin für ein die Regulatoren des Herzens paralsirendes Mittel zu halten, und da dabei ein Reiz noch auf andere Nervencentren ausgeübt wird, so lässt sich hieraus die Ursache der gesteigerten Pulsfrequenz genügend erklären.

Bei Kaninchen konnten diese Erscheinungen in den Versuchen von Lewitzky und Andern dem Lichte entzogen worden sein — theils durch die relativ grossen, schnell entkräftigenden Dosen, theils durch die sehr starke Erregung, Furchtsamkeit dieser Thiere, besonders bei der geringsten Unvorsichtigkeit im Behandeln derselben, und theils endlich durch eine gewisse im Vergleich mit Hunden und Menschen vorhandene Tonusschwäche der n. vagi, da, wie bekannt, bei Kaninchen und Fröschen das Durchschneiden der vagi ebenso wie die Lähmung der letzteren im Normalzustande beinahe gar keinen Einfluss auf die Beschleunigung der Herzschläge ausüben; dennoch concentrirt sich gerade hier die Chininwirkung. Auf diese Weise nähert sich Chinin, in Betreff seines Einflusses auf die Regulatoren, dem Atropin, Delphinin, Veratrin, Aconitin, Coniin und Curarin (Buchheim, Centralblatt 1871 No. 371).

Ob unser Mittel zu gleicher Zeit auf die im verlängerten Mark sich befindenden, regulirenden Elemente wirkt? Versuche mit direct in die Carotis unternommenen Chininjectionen lösen einigermaassen diese Frage, da wir sehen, dass Chinin auch in diesem Falle sehr schnell den Herzschlag beschleunigt; ausserdem wird diese Beschleunigung auch dann beobachtet, wenn bei der Einführung in die Carotis die nervi vagi durchschnitten worden waren. (Versuch 15.)

Da man ohne Durchschneidung des Rückenmarks zwischen dem 1. und 3. Halswirbel mit Bestimmtheit nicht sagen kann, auf welchem Wege das in die Carotis eingeführte Alkaloid beinahe momentane Beschleunigung hervorbringt — denn auch im Normalzustande erhält bei Reizung der Medulla oblongata das excitomotorische Centrum vor dem regulirenden das Uebergewicht

(Bezold, Wundt), — so unternahmen wir denselben Versuch, indem wir die nervi vagi unangerührt liessen und das Mark in seinem Halstheile durchschnitten, um auf diese Weise den Einfluss des excitomotorischen Centrum zu beseitigen. Die Beschleunigung war dieselbe (Versuch 16) auch bei dieser Versuchsmodification, und auf diese Weise ergab sich zweifellos das Recht, dem Chinin auch lähmenden Effect auf die regulirenden Centren zuzuschreiben.

Wenn wir jetzt zum Blutdruck zurückkehren, so bietet sich bei getheilten Dosen eine Druckerhöhung dar; bei grossen aber, auf einmal eingeführten Dosen, eine schnell eintretende Erniedrigung unter das normale Niveau und bis zum Minimum. Es würde sehr einfach scheinen die erste Veränderung der Lähmung der nerv. vagi zuzuschreiben; es muss aber angenommen werden, dass hierbei die Reizung der vasomotorischen Nerven und der motorischen Centren des Herzens keine geringe Rolle spielt, denn der Druck wird einestheils von der Kraft und Schnelligkeit der Herzschläge und andernteils vom Zustande der Muskeln und Nerven der kleinen Arterien und Venen beeinflusst.

Um den Einfluss der motorischen Centren des Herzens klar zu legen, muss man die Verbindung des cerebrospinalen Systems mit dem Herzen und den Gefässen mittels Durchschneidung des Rückenmarks und der vagi (cum sympath. bei Hunden) zerstören; es wird so der Einfluss aller excitomotorischen Centralnerven beseitigt und alle Veränderungen im Herzschlage und im Blutdruck werden allein auf Rechnung des Herzens vor sich gehen. Es ist begreiflich, dass dabei künstliche Respiration nothwendig ist.

Versuche 9, 10, 11 zeigen, dass der Puls nach der erwähnten Durchschneidung entweder einige Zeit auf dem früheren Niveau bleibt und dann sich beschleunigt, oder direct sich beschleunigt, wenn die nervi vagi durchschnitten waren. Der letzte Umstand beweist einigermaassen, dass die Integrität der vagi nicht ohne Einfluss darauf ist, dass der Puls in einem mässigen Grade der Beschleunigung im Verlaufe gewisser Zeit sich erhält. Das nach dem Durchschneiden des Rückenmarks zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel entstandene Fallen des Drucks kam durch Chinin noch stärker zu Stande; dieses Fallen geschah entweder

direct oder nach einem auf der Norm sich haltenden Zustande, während dessen keine bedeutende Erhöhung des Drucks zu bemerken war.

Die zum Zweck der Beseitigung des Einflusses der splanchnischen Gefässnerven, bei gleichzeitiger Entfernung der nervi vagi, unternommenen Versuche mit Durchschneidung der Medulla zwischen dem 3.—4. Brustwirbel (12. Versuch) dienen ebenfalls zur Bestätigung des oben Erwähnten, denn auch hierbei trat ein Fallen des Drucks ein. Es leuchtet ein, dass das vasomotorische Centrum durch Chinin afficirt wird, denn die sogleich nach Reizung dieses Centrum entstehende Erhöhung des ursprünglichen Drucks kommt, wenn dieses Centrum vernichtet wird, allein unter dem Einflusse der motorischen Centren des Herzens und der peripherischen Gefässe nicht zu Stande; es erscheint im Gegentheil ein Fallen des Drucks, welcher bei der Abschwächung der Herzcentren rapide ein Minimum erreicht.

Da in den gewöhnlichen Fällen der Druck beim Chiningebrauche auf seinem höchsten Standpunkte 60—20 Minuten sich erhält, so ist es klar, dass die Lähmung des Gefässcentrum und die successive Erweiterung der peripherischen Gefässe viel später als die Lähmung des regulirenden Apparates eintritt. Bei unmittelbar in die Arteria carotis unternommenen Chininjectionen nahm in zwei Versuchen eine Druckerhöhung auf eine recht lange Zeit überhand; in einem Versuche aber war ein Fallen des Drucks zu bemerken. Die im Drucke vorkommenden Veränderungen werden übrigens nicht blos vom vasomotorischen Centrum beeinflusst, sondern sie sind zum Theil von einer directen, auf die Muskeln der peripherischen Gefässe und ebenso auf die motorischen Elemente des Herzens gerichteten excitirenden Chininwirkung abhängig. Als Beispiel dazu dienen die, obgleich unbedeutenden, Druckerhöhungen, welche nach der Zerstörung des Rückenmarks zwischen dem 1. und 2. Halswirbel eintraten und ebenso Versuche mit Aortencompression (13. Versuch), wobei ebenfalls Schwankungen bemerkbar sind, die vom Reize der motorischen Herznerven abhängen (natürlich nicht vollkommen, da nicht alle peripherische Gefässe beseitigt waren). Aber die hauptsächlichsten Thatsachen hinsichtlich des

Einflusses der peripherischen Gefässe bieten uns Versuche mit Beobachtung der Blutcirculation in der Froschschwimmhaut und Versuche an der Milz nach Durchschneiden der Medulla zwischen dem 3. und 4. Brustwirbel oder der splanchnischen Nerven, wobei, ungeachtet der Zerstörung der letzteren, wie wir später sehen werden, Chinin beständig Contraction dieses Organs und auch der Intestinalgefässe verursachte. Hinsichtlich der Muskelsubstanz des Herzens bemerkten wir, dass bei gewöhnlichen, nicht tödtlich wirkenden Dosen, das Herz auf galvanische Reize durch Contractionen noch lange Zeit antwortete; es verschwanden aber schnell diese Contractionen bei grossen Dosen; die Lähmung der Muskeln tritt folglich entweder bei einer andauernden Chininwirkung, oder bei toxischen Dosen ein, was auch Lewitzky und Andere mit Versuchen an Fröschen bestätigen.

Wir müssen also einerseits eine Lähmung der regulirenden Centren des Herzens und der Medulla oblongata und andererseits eine, übrigens zur Lähmung (Asthenie) geneigte Erregung, zuerst des Gefässcentrum, nachher der peripherischen Gefässnerven und endlich der excitomotorischen Ganglien des Herzens annehmen. Es ist einleuchtend, dass wir das Alkaloid in gewöhnlichen (medizinischen) getheilten Dosen nicht für ein lähmendes oder Sedativmittel halten können, da hier eine Erhöhung der Functionsthätigkeit des Gefässsystems deutlich vor's Auge tritt, obgleich auch bei anhaltender Wirkung, wie beim Atropin, Delphinin und anderen Stoffen eine Neigung zur Innervationsasthenie des Gefässsystems bemerkt wird. Dasselbe ist auch in Hinsicht auf die neuro-muskuläre Contractilität bemerkbar, denn Chinin giebt in minimalen Dosen Curven eines langsamen Fallens der Contractionen beim Elektrisiren nach der Methode von Weiland und Buchheim, obgleich in viel geringerem Grade als andere tetano-paralysirende Herzgifte; Versuche mit dem Sphygmograph bei Menschen weisen auf denselben asthenischen Zustand des Herzens hin. Die Reihenfolge der Chininwirkung in mittleren Dosen wird nach dem Gesagten unserer Meinung nach folgende sein: Lähmung des regulirenden Apparates und Erregung der motorischen und der Gefässelemente des Herzens; Lähmung des

vasomotorischen Centrum und der peripherischen Gefässnerven und endlich Lähmung des excitomotorischen Systems des Herzens. Bei toxischen Dosen verkürzt sich der Gang der Erregung, indem rapide eine Lähmung aller Centren und die des Herzens mit dessen Ganglien und Muskeln eintritt. In medicinischen Dosen ist Chinin folglich ein tonisirendes Mittel; wenn aber seine Wirkung fortdauert oder es in grossen Dosen gereicht wird, so hat die Wirkung die Neigung in Asthenie und Lähmung aller Centren des Gefässapparates überzugehen.

Diese Meinung nähert sich sehr den Folgerungen von Briquet, Block und einigen andern, obgleich dieselben auf anderen Wegen gewonnen wurden.

Versuche an Menschen (17, 18, 19) dienen ebenfalls zur Ergänzung der an Thieren gewonnenen Experimentalresultate, welche die ersten vollkommen rechtfertigen. Auch hier ist deutlich Pulsbeschleunigung und Druckerhöhung zu bemerken. Die Veränderungen treten mehr bei 10granigen Dosen, die im Laufe des Tages eingenommen wurden, hervor, da im 17. Versuche Herzpalpitation danach erfolgt. Unsere Abbildungen zeigen eine Beschleunigung der Herzcontractionen, eine Erhöhung der Pulswelle und eine Verlängerung der Systole, wobei auch eine wiederholte Neigung zur Contraction während der Diastole beobachtet wird; indessen reichen diese Contractionen doch nicht bis zur Höhe einer Systole, was auf einen (von uns bereits erwähnten) asthenischen Puls hindeutet.

Die Ursachen der Widersprüche mit Lewitzky, Schlokow und Eulenburg liegen, wie schon gesagt, augenscheinlich entweder in der Wahl der Versuchsthiere, oder in der Einseitigkeit der Versuche, besonders bei den letzt genannten Beobachtern, was auch Ile erwähnt (Dissertation, Kasan 1871), der die Versuche von Schlokow, Eulenburg und Simon an Fröschen und Kaninchen einer Prüfung unterzog. Da die erste Wirkung in den nervi vagi sich ausspricht, so konnten zweifellos diejenigen Thiere, die einen schwachen Tonus dieser Nerven besitzen, zu keiner richtigen Taxirung der Erscheinungen führen; zudem hatte noch Niemand, ausser Lewitzky, eine Elektrisation der nerv. vagi unternommen,

Niemand berücksichtigte ferner die hemmenden Herzcentren und Niemand endlich berührte die Analyse der Nervenelemente des Gefässsystems. Obgleich Ile bei mittleren Dosen die beschleunigende Wirkung des Chinin bemerkte, wie aus seinen Versuchen zu ersehen ist, so hatte er doch keinen besonderen Werth auf diese Erscheinung gelegt, indem er hauptsächlich auf den paralysirenden Einfluss des Mittels Acht gab; den Blutdruck hatte er gar nicht zum Gegenstand der Beobachtung gemacht und es fehlte folglich das beste Criterium zur Beurtheilung des Zusammenhanges und der Beziehungen an verschiedenen Stellen der Gefässfunction. Hinsichtlich des Einflusses auf's Centralsystem gelangt Ile auch an Fröschen zu den ähnlichen Resultaten wie wir, d. h. er nimmt eine auf den sympathischen Centralapparat und die Herzganglien gerichtete Chininwirkung an; da er aber die Untersuchungen mit einer vorgefassten Idee anstellte, liess er sich zu der Entdeckung besonderer Centren der peripherischen Hautnerven, der Nerven des Muskelsystems und besonderer Nerven für die inneren Organe hinreissen.

Von Briquet erwähnten wir, dass seine Resultate mit kleinen Dosen (s. oben) unsere Versuche bestätigen; da aber die ganze Schrift nur die toxische Chininwirkung betrifft, so hat sie nach dieser Richtung hin wenig Gemeinschaftliches mit unserer Arbeit.

II.

Die Beziehungen des Chinin zur Respiration.

Beinahe bei allen Autoren werden Respirationsanomalien nur dann erwähnt, wenn Chinin in grossen Dosen gereicht wurde; bei kleineren Dosen aber wird die Respiration als wenig verändert, oder als beschleunigt angegeben (Magendie, Mitscherlich, Giacomini, Desiderio und Andere). In toxischen Dosen fand man die Respiration unregelmässig hinsichtlich des Rhythmus, beschwert und verlangsamt bis zum Stillstande, wobei Einige (Baldwin und Andere) Stasen und Lungenhepatisation erwähnen. Schlokow, Voronow und Eulenburg schrieben auf Grund ihrer Versuche an Fröschen dem Chinin eine besondere Bedeutung für die Respiration zu, da sie Störung derselben schon im Anfange der Chininwirkung fanden und als die nächste Todesursache die Asphyxie ansahen. Sie erklären die Unregelmässigkeit, Verlangsamung und den Stillstand der Respiration durch eine Lähmung der Medulla oblongata und der Nervi vagi, stellen aber wenig triftige Motive dafür auf. Hinsichtlich der Athemfrequenz sahen Eulenburg und Simon bei kleinen Dosen Schwankungen bei vorhergegangener Steigerung, und in grossen Dosen ein rapides Fallen der Respirationsfrequenz. Von Niemand aber wurden bei dem Studium der Chininwirkung besondere Untersuchungen hinsichtlich der Theilnahme verschiedener Elemente des Nervenapparates unternommen und sehr wenige vermutheten nur Lähmung der N. vagi; das letztere bewog uns den Innervationszustand, besonders aber die Respirationscentren, die, unserer Meinung nach, die wichtigste Rolle bei der Chininwirkung

spielen, zu berücksichtigen. Aus den Versuchen von Rosenthal ist bekannt, dass Reizung des N. vagus den Einfluss der Respirationscentren verstärkt und die Respiration beschleunigt, das Durchschneiden aber oder die Lähmung der N. vagi die Respirationsbewegungen im Gegentheile verlangsamt, oder sogar diesen Process vollständig hemmt. Mit der Veränderung der Athemzüge verändert sich auch ohne Zweifel der Wechselverkehr mit der Athemluft; es sammelt sich Kohlensäure an, oder der Sauerstoff im Blute nimmt zu und so erscheinen neue Momente für Respirationsänderungen: je schneller die Inspiration vor sich geht, desto oberflächlicher und schwächer wird das Athmen und umgekehrt nimmt die Vertiefung und Energie der Inspiration mit seltenem Athmen zu.

Beim Chinin nimmt zuerst eine Erregung überhand, die sogar nach $\frac{1}{2}$ bis 1 Gran eintritt, besonders bei Wiederholung der Dosen. Wenn bereits die normale Respiration beschleunigt war, so ist die Erregung nicht so bedeutend (Versuch 1, 3, 4) wie beim gewöhnlichen, weniger entwickelten Zustande dieser Function; nur in einem einzigen Falle wurde die Respiration bei einem stark aufgeregten Hunde nach dem Chiningebrauche verlangsamt.

Früh oder spät bemerkten wir in allen Fällen Unterbrechungen der Respiration und convulsivische Expirationen, die gewöhnlich mit convulsivischen Bewegungen einzelner Muskeln der Extremitäten und des Rumpfes zu gleicher Zeit erscheinen; zuletzt tritt plötzlich Respirationsstillstand mit den Erscheinungen der Asphyxie ein; selten erscheint eine allmälige und zuletzt beständige Erniedrigung der Athemfrequenz, besonders bei der Wirkung des Mittels vom Magen aus.

Bei grossen Dosen (10, 15, 20 Gran) wird das Athmen dagegen sogleich verlangsamt, wird dabei spasmodisch, röchelnd bis zum Stillstande und wird immer von starken, convulsivischen Zuckungen begleitet. Bei Menschen verändert sich augenscheinlich wenig die Respiration nach 5—10 Gran, sie ist aber dabei immer unregelmässig und frequenter, das letztere indess nur unbedeutend (Versuche 17, 18, 19).

Nach Durchschneiden der Vagi, was in den meisten Fällen eine Verlangsamung der Respiration nach sich zieht, veränderte

Chinin in 2 Fällen nicht die Frequenz der Athembewegung und in zwei anderen Fällen bewirkte es bei aufgeregten Hunden eine bedeutende Frequenzzunahme, später — bei fortgesetzter Einführung — trat eine Verlangsamung der Athemzüge ein. Natürlich geben uns diese Versuche noch kein volles Recht, auf den Einfluss des Chinin auf die N. vagi zu schliessen, obgleich das Durchschneiden dieser Nerven augenscheinlich den Wirkungsausdruck des Alkaloids veränderte und auf diese Weise auf eine Einwirkung des Chinin auf diese Nerven hindeutete. Die hauptsächlichste Beziehung des Chinin zur Athmung muss begreiflicher Weise in dem Respirationscentrum gesucht werden.

Nachdem wir Chinin direct in das peripherische Ende der Arteria carotis injicirt hatten, sahen wir gleich eine Erregung eintreten, die nach der Einführung grosser Dosen noch mehr sich steigerte, oder, bald sich erhöhend, bald sich erniedrigend, Schwankungen unterworfen war; nach einer Injection von 10 Gran aber trat Lähmung ein und die Respiration wurde sehr selten (Versuch 5, 6). In dem erwähnten Versuche wurde die Respiration nach der Chininjection in die Arteria carotis zuerst rapide beschleunigt, nachher fing dieselbe an sich schnell zu verlangsamen, indem sie dabei doch über das normale Niveau reichte; als aber die N. vagi durchschnitten worden waren, folglich die Erregungsursache von Seiten der Lungen entfernt war, sank rapide die Respirationsfrequenz auf kurze Zeit, um nachher sich noch mehr zu beschleunigen. Dies deutet klar auf eine centrale Erregung, nach welcher, besonders bei grossen Dosen, eine bis zur Lähmung reichende Abschwächung folgt; dies zeigt auch die Elektrisation des centralen Endes des N. vagus, bei welcher es nöthig war, um den Gang der Respiration zu ändern, den Strom fortwährend zu verstärken. Wirkt das Chinin auf die Gefässnerven der Lungen durch das vasomotorische Centrum oder durch die peripherische Reizung? Nach der Allgemeinwirkung des Chinin auf's Blutsystem kann die letztgenannte Art der Wirkung keinem Zweifel unterliegen, wenn man dabei die nicht selten unter dem Einfluss von Chinin sich entwickelnde Hyperämia neuroparalytica berücksichtigt, von welcher die Autoren (Baldwin, Mêlier und Andere) sprechen und die

auch Simon bestätigt, der nach täglich gebrauchten, grossen Chinindosen — in 4 Fällen — Bluthusten eintreten sah, welcher jedes Mal nach dem Weglassen des Mittels ausblieb und von gar keinen organischen Veränderungen in den Lungen oder im Herzen begleitet wurde (Gazette des Hôpit. 1860 pag. 126).

Was aber den ferneren Einfluss auf die Respiration in Folge der Kohlensäureansammlung im Blute und den Verfall der Blutbildung anbelangt, so kann man diesen Einfluss vermuthen, wenn man dabei das gleichzeitige Vorkommen der convulsivischen Zuckungen mit der beschwerten Respiration berücksichtigt; da aber diese Zuckungen ebenso bei der künstlichen Respiration vorkommen und, wie wir weiter sehen werden, durch den Nerveneinfluss bedingt werden, so bleibt der Zusammenhang zwischen Blutalteration und der Respirationsfrequenz im Zweifel.

III.

Der Einfluss des Chinin auf die Temperatur.

In den letzten 10 bis 15 Jahren wurden dem Chinin temperaturerniedrigende Eigenschaften zugeschrieben, die sowohl im krankhaften, als auch im gesunden Zustande sich entfalten sollten. Vogt (über die fieberdrückende Heilmethode) und Jochmann im Jahre 1855 waren die ersten, die auf einen solchen Chinineinfluss in fieberhaften Krankheiten hinwiesen. Nachdem einige Jahre später Wachsmuth und Jürgensen zahlreiche Beobachtungen in acuten fieberhaften Krankheiten unternommen hatten, bestätigten sie am Krankenbette die temperaturerniedrigende Wirkung des Chinin. Laut der Versicherung dieser Beobachter soll nach einer 10granigen Chinindose die Temperatur auf 2 oder 3 Grad fallen. Mörs in Bonn, der in der letzten Zeit, während der Epidemie des Typhus exanthematicus, 8granige Chinindosen verordnete, beobachtete eine beständige Temperaturabnahme, weswegen er ebenfalls Chinin für eins der wärmeerniedrigenden Mittel erklärte. In der Dissertation des Dr. Gradsitzky — über subcutane Chinininjectionen in intermittirenden Fiebern — wird unter Anderem auch darauf hingewiesen, dass Chinin die erhöhte Körpertemperatur auch in continuirlichen Fiebern bei der Darreichung von 10granigen Dosen erniedrigt.

Der günstige Einfluss des Chinin auf die Temperatur bei fieberhaften Kranken wird in der letzten Zeit durch die Beobachtungen vieler practischer Aerzte und berühmter Kliniker, wie z. B. Ziemssen, Niemeyer und Anderer bestätigt. Diese

practischen Beobachtungen werden ihrerseits durch thatsächliche Experimentalergebnisse unterstützt. So beobachtete Lewitzky bei Kaninchen nach einer Injection in's Blut als beständige Erscheinung — Temperaturerniedrigung bis $1\frac{1}{2}$ Grad Celsius. Thau, der mit der Lösung der Frage über den Einfluss des Chinin auf den Stoffwechsel beschäftigt war, gelangte zu dem Resultate, dass Chinin die Quantität des ausgeschiedenen Harnstoffes vermindert und die Körpertemperatur erniedrigt. Auch Seegal überzeugte sich durch 6 Versuche, die an Kaninchen und Hunden unternommen wurden, dass Chinin eine beständige Temperaturabnahme nach sich zieht. Endlich sehen wir in der unlängst unternommenen Arbeit von Block, dass Chinin, wie in kleinen, so auch in grossen toxischen Dosen die Temperatur erniedrigt.

Im Gegensatz zu den eben angeführten Beobachtern und Klinikern findet man eine andere Reihe von Versuchen und Beobachtungen, aus denen man ersehen kann, dass Chinin entweder gar keinen, oder einen sehr schwachen temperaturerniedrigenden Einfluss ausübte. Noch im Jahre 1853 fanden Dumeril, Demarquay und Lecoq bei Versuchen an Hunden, dass das schwefelsaure Chinin nach Einführung in den Magen in Quantitäten von 1 bis 2 Gramm eine Temperaturerhöhung von 2 bis $2\frac{1}{2}$ Grad Celsius hervorbrachte. Als aber in den letzten 5 Jahren Chinin als ein Mittel empfohlen wurde, welches die krankhaft erhöhte Körpertemperatur erniedrigt, unternahm Liebermeister eine Reihe genauer und zahlreicher Beobachtungen an mehr als 600 typhösen Kranken, denen er sämmtlich Chinin verordnete. Er fand, dass bei der Darreichung grosser Chinindosen die Temperatur zwar fällt, aber bei weitem nicht in allen Fällen; diese Temperaturabnahme drückt sich mehr des Morgens aus nach Dosen die zur Nacht gereicht wurden, und dabei nur in den leichteren Fällen. Veränderungen der Abendtemperatur bemerkte er beinahe gar nicht und in schweren Typhusfällen wurde durch Chinin keine Temperaturabnahme auch zum Morgen erzielt.

Derselbe Beobachter theilt zwei Beobachtungen mit hinsichtlich des Einflusses des Chinin auf die Temperatur des gesunden Menschen: in einem Falle bemerkte man gar keine Temperatur-

abnahme und zwar nach 30 Gran, die im Verlaufe von 6 Stunden gegeben wurden; in einem anderen Falle wurde nach 40 Gran eine Temperaturerhöhung von $0,1^{\circ}$ Celsius beobachtet. Djer und Sidney Ringer beobachteten bei zwei gesunden Menschen nach einer 20granigen, auf einmal gegebenen Chinindose eine Temperaturabnahme nur von $0,1^{\circ}$ Cels. Ebenso unvorthellhaft spricht sich Bäumler über die Eigenschaft des Chinin, die abnorm erhöhte Körpertemperatur zu erniedrigen, aus; laut seinen Beobachtungen an typhösen Kranken wird eine Temperaturabnahme nur in der letzten Periode leichter Typhusformen, und dabei auch nicht immer, beobachtet.

Unter den Experimentatoren, die den Einfluss des Chinin auf die Temperatur der Thiere untersuchten, war es Binz (Virchow's Archiv 1869), der in seiner ersten Arbeit (Ueber das Wesen der Chininwirkung) sich zu Gunsten der temperaturerniedrigenden Eigenschaft des Chinin aussprach; in der zweiten und dritten nachfolgenden Arbeit aber fand er, als er die Chininwirkung im Typhus untersuchte, dass hier der Effect gering und bei Weitem nicht beständig sei. Er erklärt eine solche Unwirksamkeit entweder durch ein schnelles Oxydiren des Chinin im fieberhaftem Zustande zu Dihydroxylchinin oder durch dessen gestörte Resorption. Die einige Jahre später von Schulz gemachten Untersuchungen weisen geradezu auf die Unwirksamkeit des Chinin in Hinsicht auf die Temperatur hin.

Dieser Autor führt in seiner Arbeit Versuche an Kaninchen an, bei welchen Chinin in einer Quantität von 5 Gran unter die Haut injicirt, nicht die geringste Temperaturänderung hervorbrachte. Auch Bonwetsch, der Hunden und Kaninchen von 2—26 Gran schwefelsaures Chinin unter die Haut injicirte, fand nur anfänglich eine geringe Temperaturabnahme, später aber stieg beständig die Temperatur bis über die Norm hinaus.

Wenn wir alle diese Thatsachen zusammenhalten, sehen wir dass die Versuche der Experimentatoren und die Beobachtungen der Kliniker sich nicht im Mindesten gleichen und dass die Frage in Betreff der temperaturerniedrigenden Eigenschaft des Chinin, sowohl für den normalen, als für den krankhaften Zustand ungelöst bleibt.

Unsere eignen Versuche führen uns zu dem Resultate, dass Chinin in einigen Fällen die Temperatur wirklich erniedrigt, in andern aber umgekehrt dieselbe erhöht. Die von uns in den meisten Fällen beobachtete Temperaturerniedrigung (Versuch 2, 4, 5) war bei kleinen und mittleren Dosen nicht sehr bedeutend — $\frac{1}{2}$ und $1\frac{1}{2}^{\circ}$ im Verlaufe von $1-2\frac{1}{2}$ Stunden, wobei das Fallen langsam vor sich ging; die Temperatur fiel, nach einer jeden Wiederholung der Chinineinführung, bei gleichzeitiger Pulsbeschleunigung, stufenweise, nach und nach. In einigen Versuchen (1, 3) beobachteten wir nach der Einführung grosser Dosen bald eine Zunahme, bald eine Abnahme, und endlich trat in 3 Versuchen eine bedeutende Temperaturerhöhung nach der Chinineinführung ein (1, 6).

Bei der Untersuchung dieser Frage muss natürlich der Zweifel gelöst werden, ob diese beständige Temperaturerniedrigung vielleicht als eine Folge der gezwungenen, angebundenen Lage des Thieres angesehen werden könnte? Diese Voraussetzung lässt sich aber erstens dadurch beseitigen, dass bei Hunden die Temperatur durch den gebundenen Zustand nicht erhöht wird, was schon durch die Versuche früherer Untersucher (Hatzug) bewiesen worden war, und auch durch unsere vorher angestellten Beobachtungen bestätigt wurde, durch welche wir uns überzeugten, dass 2—3 stündiges Liegen eines auf dem Operationstische gestreckten Thieres und damit verbundene, wiederholt unter die Haut vorgenommene Injection von Wasser, die Temperatur des Körpers auf keine merkliche Weise ändert. Wenn auch dabei manchesmal eine Temperaturabnahme bemerkt wurde, so betrug dieselbe nicht mehr als $0,3^{\circ}$ bis $0,4^{\circ}$, während des ganzen Versuches, — also im Verlaufe von 3—4 Stunden. Ausser diesen Thatsachen ist auch schon aus dem in unseren Versuchen angegebenen Temperaturgange zu ersehen, dass wir es hier mit der Wirkung des Chinin zu thun haben, da die Temperaturerniedrigung erst nach dem Einführen des Alkaloids zu Stande kam und nachdem die Temperatur auf einige Zehntel eines Grades gefallen war, ohne Schwankungen bis zur neuen Einführung verharrte, welche dann die weitere Abnahme zur Folge hatte. Eine solche regelmässige, nur mit dem Einführen des Mittels zusammentreffende

Temperaturerniedrigung konnte natürlich nicht von der Lage des Thieres abhängen.

Auf welche Weise aber lassen sich jene, in unseren Versuchen vorkommenden Schwankungen, jene Temperaturerhöhungen erklären? Zur Lösung dieser Frage müssen wir eine Analyse der Ursachen vorausschicken, durch welche die Temperaturerniedrigung bei Chinineinwirkung erklärt werden kann, dann werden wir vielleicht im Stande sein uns jene scharfen Widersprüche aufzuklären. Die Art und Weise des Einflusses des Chinin auf die Körpertemperatur wurde und wird bis jetzt verschiedenartig erklärt. Einige halten Chinin für ein auf den Stoffwechsel direct wirkendes Mittel und erklären hieraus seine temperaturerniedrigende Eigenschaft. Andere schreiben die letztere der auf die Organe der Blutcirculation und Respiration gerichteten sedativen Wirkung zu. Noch Andere endlich rechnen Chinin zu der Reihe der Nervenmittel und betrachten den temperaturerniedrigenden Einfluss als eine Folge der Wirkung auf die Nervencentren. — Diese drei verschiedenen Theorien sind eine Folge mannichfaltiger, auch noch jetzt in der Wissenschaft herrschenden Ansichten in Bezug auf das Wesen der Entstehung der krankhaft erhöhten Temperatur. Auf die Wirkung des Chinin auf den Stoffwechsel und dessen Herabsetzung unter dem Einfluss dieses Alkaloides wurde von Ranke (über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen, München) schon im Jahre 1858, wie im kranken, so auch im gesunden Organismus, hingewiesen; dieser Autor fand unter dem Einfluss dieses Mittels Verminderung des Harnstoffes und der Harnsäure im Urin.

Im Zusammenhange mit der Temperatur bestätigte dasselbe in der letzten Zeit auch Thau. Ebenso fand Harley, welcher die Wirkungen verschiedener Stoffe auf die Oxydationsprozesse des Blutes prüfte, dass Chinin den Sauerstoffverbrauch im Blute verzögert, aber schwächer, wie Morphinum. Dieselbe Verzögerung der Oxydationsvorgänge liegt der antiprotoplasmatischen Theorie von Binz zu Grunde, welche noch durch zwei Arbeiten der letzten Zeit, d. h. durch Kerner's und Boeck's Untersuchungen unterstützt wird. Der erste von ihnen beweist,

dass die ganze Chininwirkung in der Verzögerung des Stoffwechsels ihren Grund findet und dass die letztere durch die Harnstoffverminderung sich kund gibt. Aus den Experimenten von Kerner ist zu sehen, dass eine Harnstoffquantität von 18,334 Gramm nach dem Gebrauche sehr grosser Chinindosen (2 Gramm auf einmal) am ersten Tage auf 14 Gramm fiel und am folgenden Tage bis 17,014 Gramm wieder emporstieg. Uebrigens ist Boeck, der im vorigen Jahre den Einfluss verschiedener Stoffe auf die Zersetzung der Eiweissstoffe im Organismus betrachtete, zum Resultate gekommen, dass zwar die stoffwechselhemmende Chininwirkung existirt, aber nicht in solch einem bedeutenden Grade, um auf dieselbe — zur Erklärung der Wirkung auf den Organismus — viel Gewicht zu legen. Das sind alle That-sachen, die bis jetzt uns in Bezug auf den Stoffwechsel im Zusammenhange mit der Temperatur bekannt geworden sind. Wenn wir nun aber den Umstand berücksichtigen, dass wir mit den chemischen Beziehungen des Chinin zu den Eiweissstoffen wenig bekannt sind und dass wir andererseits Facta dafür besitzen, dass die Stickstoffausscheidung unter dem Einfluss dieses Mittels unbeständig ist, bald sich vermehrt, bald sich vermindert und manchesmal unverändert bleibt (Unruh); da wir ferner aus den Untersuchungen von Bonwetsch wissen, dass bei der Chinin-anwendung der Stoffwechsel — anstatt zu fallen, wie es einige Beobachter beständig gesehen haben, — bedeutend erhöht wird; da wir endlich nach den Untersuchungen von Voit, Woloviez, Jokker, Parkes, Bauer und Anderer eine unbedeutende Wirkung der Mittel überhaupt auf die organische Metamorphosis annehmen dürfen, so halten wir uns nicht für berechtigt, in die hypothetischen Ansichten von der directen, unmittelbaren Wirkung des Chinin auf den Stoffwechsel einzustimmen und die katalytische oder bioplastische Theorie von Binz, Kerner und Boeck anzunehmen. Wir denken, dass ein anderer Weg — der der Nerventhätigkeit — hier angemessen sein würde und um so mehr, da der Stoffwechsel und dessen Schwankungen bei Anwendung von Chinin einen unmittelbaren, klaren Zusammenhang mit dem Centralnervensystem zeigen.

Die zweite von Lewitzky ausgesprochene Theorie, dass unter dem Chinineinfluss, sowohl nach kleinen, als auch nach grossen Dosen, die Wärmeproduction in Folge der Puls- und Respirationsverlangsamung vermindert wird, erscheint uns auch als unwahrscheinlich, denn es ist sowohl aus unseren Versuchen, als auch aus den Untersuchungen anderer Experimentatoren und Kliniker klar zu sehen, dass die genannten zwei Functionen nicht im Zusammenhange mit einander stehen. Es ist wahr, dass man die Abhängigkeit der Temperatur von der Verlangsamung der Blutcirculation ableiten könnte; doch war Lewitzky damals nichts vom Zustande der Blutcirculation unter dem Einfluss des Chinin bekannt, denn in diesem Sinne waren von Niemandem Untersuchungen vorgenommen. Ausserdem ist es schwer zu bestimmen, auf welche Weise die verlangsamte Blutcirculation auf die Wärmebildung und die Wärmeabgabe wirken sollte, d. h. ob sogleich nach der Verlangsamung der Blutcirculation die Temperatur fällt oder nicht, zumal auch die Meinungen der Physiologen hinsichtlich dieser Frage in der letzten Zeit weit auseinandergingen.

Erinnern wir uns der zwischen Riegel und Heidenhain entstandenen Streitfrage über die auf die Temperatur wirkenden äusseren Reize und die kalten Bäder: während Heidenhain beharrlich beweist, dass durch die Beschleunigung der Blutcirculation, welche durch die Erregung des vasomotorischen Systems entsteht, eine Temperaturerniedrigung hervorgebracht wird, — verwirft im Gegentheile Riegel zu derselben Zeit unter diesen Bedingungen, d. h. bei der Gefässcontraction die Möglichkeit der Blutcirculationsbeschleunigung und bezieht die Temperaturabnahme auf die Herabsetzung des Stoffwechsels.

Saviotti sah ebenfalls bei den an kurarisirten Fröschen vorgenommenen Versuchen, dass bei der Contraction der Arterien die Blutbewegung in denselben sich nicht beschleunigt, sondern verlangsamt wird, manchesmal bis zum völligen Stillstande. Endlich widersprechen der Meinung von Heidenhain die von Dogel und Kowalewsky unternommenen Versuche über die verlangsamende Wirkung der Asphyxie in Folge derselben peripherischen Gefässverengerung. In unseren eigenen Versuchen verlangsamte

sich die Blutcirculation sowohl bei der Verengerung, als auch bei der Erweiterung der Gefässe, wobei die Temperatur, wie wir in vielen Fällen gesehen haben, entweder Schwankungen unterworfen war oder sogar stieg — im Gegensatze zu der Blutcirculationsgeschwindigkeit. In Folge dieser Thatsachen bei noch nicht festgestellter physiologischer Ansicht in Bezug auf diese Frage können wir natürlich keinen Schluss ziehen und müssen von weiteren Untersuchungen eine Aufklärung erwarten.

Jetzt müssen wir uns aber zur dritten — der neuro-pathologischen Theorie — wenden. In der letzten Zeit wurde hinsichtlich der Wärmecentren das Factum ihrer Existenz recht genau festgestellt. Diese Thatsache ist übrigens nicht neu, indem sie schon im Jahre 1853 von Budge constatirt wurde, der durch Versuche bewies, dass die Temperaturzunahme nicht nur beim Durchschneiden des nerv. sympathic., was noch aus der Lehre von Claude Bernard bekannt war, sondern ausschliesslich bei der Exstirpation des Rückenmarks zwischen dem 7. Halswirbel und dem 2. oder 3. Brustwirbel stattfindet.

Nach Verlauf von vielen Jahren, als die von Budge bemerkte Erscheinung schon der Vergessenheit übergeben war, erhob Tscheschihi von Neuem die Frage von der Theilnahme des Centralnervensystems an der Temperatur des Körpers. Bei Versuchen an Thieren beobachtete er sogleich nach der Durchschneidung des Rückenmarks eine Verlangsamung und Abschwächung der Herzcontractionen, dann Gefässerweiterung und Temperaturerniedrigung; diese Erscheinungen traten desto deutlicher auf, je höher die Durchschneidung unternommen wurde. Bei der Trennung des verlängerten Marks von dem pons Varolii hingegen erschien eine Beschleunigung der Herzschläge und des Blutlaufes; dabei erhob sich bedeutend die Temperatur. Diese Erscheinungen veranlassten Tscheschihi, die Existenz eines wärmemildernden Centrums anzunehmen, das seiner Meinung nach im Kopfgehirne sich befindet. Nach der Meinung des Autors soll der fieberhafte Zustand als eine Folge der Lähmung oder der Depression dieses Centrums angesehen werden.

Sogleich nach Tscheschihi bewiesen Naunyn und

Quincke durch eine Reihe von Versuchen, dass das Durchschneiden des Rückenmarks in seinem Halstheile eine Erhöhung der Wärmeproduction hervorruft und dass, wenn man dabei der Wärmeabgabe vorbeugt, diese Produktionszunahme durch eine Temperaturerhöhung von $2,5-3,5^{\circ}\text{C}$. ausgedrückt wird. Diese Autoren zogen ihre Folgerungen aus 26 Versuchen, wobei das Rückenmark in der Gegend des 6. und 7. Halswirbel zerstört wurde. Das Thier wurde bald nach der Operation in eine warme Kammer übertragen, wo nach dem Verlaufe einiger Stunden eine Temperaturerhöhung eintrat. In drei Versuchen wurde von ihnen das Durchschneiden in der Gegend des 10. und 11. Brustwirbel unternommen, wonach die Temperaturerhöhung $2,1^{\circ}\text{C}$. betrug. Die letzten klinischen Beobachtungen von Billroth, Quincke, Weller und Fischer bestätigen dies so eben angeführte Resultat, indem sie auf eine rapide Temperaturerhöhung bis $43-44^{\circ}\text{C}$. bei Rückenmarkszerstörung im Halstheile bei Menschen hinzeigen. Zusammen mit dem Gesagten erwähnt Fischer zwei Fälle, in denen sogleich nach der Rückenmarkszerstörung im unteren Halstheile eine Temperaturerniedrigung bis 30°C . eintrat. Dieser Beobachter meint, dass im unteren Halstheile des Rückenmarks in seinen Vordersträngen das wärmemildernde Centrum liegt, dessen Lähmung eine Temperaturerhöhung hervorruft.

In Betreff unserer speciellen Frage besitzen wir ebenfalls Untersuchungen von Naunyn, Quincke und Binz, die übrigens eine negative Bedeutung besitzen, denn ihren Versuchen zufolge soll Chinin im Stande sein die Temperatur zu erniedrigen oder das Steigen derselben zu hemmen, auch bei der Continuitätsverletzung des Rückenmarks.

Wenn wir aber diese Arbeiten durchsehen, können wir auf Grund der von den Autoren selbst angeführten Thatsachen mit ihren Folgerungen uns nicht in Uebereinstimmung erklären. Naunyn und Quincke führten bei ihren Versuchen mit Rückenmarksdurchschneidung zwischen dem 6. und 7. Halswirbel Chinin vor der Operation und nach derselben ein. Es entstand nur in einem einzigen Versuche (unter 5 Versuchen) eine Temperatur-

erniedrigung von $40,2^{\circ}$ bis $39,5^{\circ}$ C., in den übrigen vier Versuchen war entweder gar keine Abnahme zu bemerken oder es entstand sogar bis kurz vor dem Tode eine directe Temperaturerhöhung. Was Binz anbetrifft, so unternahm er nur sehr wenige Beobachtungen und deswegen besitzt seine Schlussfolgerung eine ungenügende factische Grundlage.

Diese Unsicherheit der Ansichten über die Chininwirkung bei der Continuitätsverletzung des Rückenmarks bewog uns, die Versuche von Naunyn zu wiederholen und diese uns interessirende Sache etwas strenger zu prüfen. Wenn man die graphischen Linien unserer Versuche betrachtet, so ist klar zu ersehen, dass der Zerstörung des Centralnervensystems eine sehr wichtige Bedeutung in Betreff der Chininwirkung zukommt, denn nach der Durchschneidung des Rückenmarks war, während die Temperatur zu steigen anfang, Chinin nicht im Stande, dieselbe zu erniedrigen, noch den Gang derselben zu hemmen. In den elf von uns in diesem Sinne unternommenen Versuchen (Versuch 19) stieg die Temperatur beständig auf 3 und 4 Grad und kein einziges Mal wurde dieselbe, weder von grossen, noch von kleinen Chinindosen, erniedrigt.

Als die Durchschneidung des Rückenmarks etwas niedriger vorgenommen wurde, wurden wir durch eine für uns ganz unerwartete Erscheinung überrascht. Bei der Zerstörung der Medulla spinalis in der Gegend des 2. Brustwirbels stieg die Körpertemperatur nicht, wie es in den vorhergegangenen Versuchen der Fall war; sie sank im Gegentheile bis kurz vor dem Tode (Versuch 20, 21, 22). Endlich wurde in den Versuchen mit Rückenmarkszerstörung unterhalb des zweiten Wirbels weder eine besondere Erniedrigung, noch eine Erhöhung bemerkt; es waren vielmehr geringe, an die Norm grenzende Schwankungen vorhanden, die übrigens auch ohne Chinin entstanden (Versuch 23). Wir müssen daher alle von uns angestellten Versuche, je nach der Zerstörungsstelle des Marks, und je nach den Effecten, die sogleich nach der Zerstörung eintreten, in drei Gruppen theilen.

Zu der 1. Gruppe gehören jene 11 Versuche, in denen das Rückenmark zwischen dem 6. Hals- und dem 1. Brustwirbel zer-

stört wurde, und in denen beständig eine rapide Temperaturerhöhung beobachtet wurde; zur 2. Gruppe gehören 4 Versuche, wo die Zerstörung in der Gegend des 2. Brustwirbels vorgenommen wurde und wo als Resultat eine bedeutende Temperaturerniedrigung erzielt wurde; endlich sind in der 3. Gruppe 5 Versuche enthalten, unter denen drei die Zerstörung zwischen dem 2. und 3. Brustwirbel betrafen; in einem wurde diese Zerstörung zwischen dem 4. und 5. und in dem letzten zwischen dem 5. und 6. Brustwirbel vorgenommen. Es wurden hierbei Schwankungen in der Temperatur beobachtet, doch reichte vor dem Tode die Temperatur immer etwas über die Norm. Wenn wir diese 3 Gruppen betrachten, gelangen wir zu der Folgerung, dass die Continuitätsverletzung des Rückenmarks wirklich einen Einfluss auf die Körpertemperatur ausübt, dass aber dieser Einfluss sich verschieden verhält, indem er von der Zerstörungsstelle des Rückenmarks abhängig ist. Wenn die letztere den Halstheil trifft, so steigt die Temperatur; wenn wir aber die Durchschneidung niedriger vornehmen, so fällt die Temperatur; wenn noch niedriger, so entstehen Schwankungen in derselben.

Diese, wirklichen Thatsachen entnommenen Resultate erinnerten uns an die von den Autoren, besonders Hirsch, vorgebrachte Meinung von der Existenz temperaturerhöhender und erniedrigender Nervencentren. Auf die Existenz der hemmenden Centren wurde schon von den früheren Beobachtern hingewiesen.

Was uns anbetrifft, so haben wir jetzt auf Grund der 2. Gruppe der Versuche das Recht, die Existenz eines temperaturerhöhenden Centrum vorauszusetzen, was durch die Erscheinungen der folgenden dritten Gruppe bestätigt wird, in denen wir bei Durchschneidung zwischen dem 2. und 3., dem 3. und 4. Brustwirbel beständige Schwankungen auftreten sahen, was darauf hindeutet, dass bei der Rückenmarksdurchtrennung unterhalb des 2. Wirbels eine regulirende Gegenwirkung der Centren stattfindet, wobei die Temperatur schwankt und bei der Chinineinführung sogar fällt, wie dies in unseren Versuchen geschah. Wir nehmen deshalb es als höchst wahrscheinlich an, dass das temperaturerhöhende Centrum gegenüber dem 2. Brustwirbel sich befindet, und wir

müssen die Wirkung des Chinin auf die Temperatur durch Reizung des regulirenden Centrum erklären, in Folge deren durchaus Temperaturerniedrigung stattfinden muss. Eine solche Wirkung des Chinin auf das wärmehemmende Centrum entspricht vollkommen seiner Wirkung auch auf andere Theile des Centralnervensystems, wie z. B. auf die hemmenden Centren von Setschenoff.

Versuche mit grossen temperaturerhöhenden Dosen finden eine Erklärung in diesem Verhältniss des Chinin zu anderen Centren und dienen noch mehr zur Bestätigung der beschriebenen Chinineinwirkung auf den Wärmeregulator. Da Chinin in grossen Dosen paralysirend wirkt, so muss es auch hier eine Lähmung des hemmenden Centrum, wie die der nervi vagi hervorrufen und in Folge davon eine Temperaturerhöhung, wie es in unseren Versuchen geschah.

Unsere Voraussetzung in Hinsicht der Existenz der Wärmecentren findet auch einen Anhaltspunkt in den Ansichten der Kliniker. Leyden bewies, dass die erhöhte Wärmeproduction bei febrilen Krankheiten beinahe das Doppelte im Vergleiche mit dem Normalen beträgt, er nimmt aber zugleich auch eine Störung der Centralwege an, die die Temperatur im gesunden Zustande im Gleichgewichte erhalten.

Botkin spricht seine Meinung über die Entstehung der Fieberhitze dahin aus, dass er dieselbe als Folge einer verstärkten Oxydation bei Depression der die Wärme regulirenden Apparate ansieht. Ziemssen sowie Immermann nahmen ebenfalls ein Centrum an, dessen Störung Temperaturerhöhung nach sich zieht; Liebermeister aber sprach in der letzten Zeit die Meinung aus, dass bei der krankhaft erhöhten Temperatur das regulirende Centrum nicht afficirt wird, sondern in eigenthümlicher Weise für höhere Grade eingestellt wird.

Wenn man die Bedeutung solcher Centren für die Temperatur anerkennt, wirft sich von selbst eine neue Frage auf: auf welche Weise wirken diese Centren und zugleich Chinin auf die Temperatur?

Hirsch stellte die Hypothese auf, dass die Temperaturänderung im Zusammenhange mit dem Spannungsgrade der Capillar-

wandungen stehen kann; Eulenburg hingegen lässt den Einfluss trophischer Nerven auf den Stoffwechsel zu, deren Centrum höchst wahrscheinlich mit den Temperaturregulatoren zusammentrifft. Die Temperatur und der Stoffwechsel befinden sich auf diese Weise in einem innigen Zusammenhange mit den Veränderungen des Centralnervensystems. Diese Ansicht von der Bedeutung trophischer Nerven findet eine Unterstützung in den vorläufigen Mittheilungen von Ludwig und Wittich über die gland. parotis, durch welche die Unabhängigkeit der örtlichen Temperatur von der Blutcirculation und dem Blutdrucke bewiesen wurde; ferner wird dieselbe durch die Beobachtungen und Versuche von Holz bestätigt, in welchen auf die Bedeutung des Centralnervensystems auf die Resorption hingewiesen wird; es ergiebt sich nämlich, dass die letztere nach der Zerstörung des Kopfgehirns und des Rückenmarks aufgehoben wird; bei Integrität des Gehirns aber, auch nach vollständigem Stillstande der Blutcirculation, welcher durch die Unterbindung des Herzens bewirkt wird, weiter fort dauert.

Die reinen Thatsachen also an und für sich liefern uns keine Möglichkeit, einen auf den Stoffwechsel gerichteten Chinineinfluss zu beweisen; wenn wir aber dabei berücksichtigen, dass die Temperatur in directer Beziehung zum Stoffwechsel steht, so haben wir das volle Recht die Chininwirkung durch die Innervation uns zu erklären.

Dafür sprechen alle unsere Versuche, und auch jene Widersprüche, die wir bei den früheren Beobachtern kennen gelernt haben.

IV.

Die Beziehungen des Chinin zur Schnelligkeit der Blutcirculation.

In dieser Hinsicht besitzen wir überhaupt sehr wenige Untersuchungen; nur einige Stoffe wurden unlängst studirt von Dogel (Morphium, Curare), in unserem pharmakologischem Laboratorium von Radakow (Morphium, Atropin und theilweise Chinin), und dann noch von Skworzow (Lactucarium). Gewöhnlich richten sich die Aerzte in der Praxis zur Bestimmung der Blutcirculationsgeschwindigkeit nach dem Zustande des Pulses, was, wie bekannt, gar keine richtigen Schlüsse über die Geschwindigkeit des Blutlaufes zulässt, denn die letztere ist sehr combinirten Einflüssen unterworfen und widerspricht häufig den Erscheinungen Seitens des Pulses; deswegen richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf diese, im practischen Sinne sehr wichtige Wirkung des Chinin. Vor dem Ludwig'schen Apparate (Stromuhr) existirten keine für diesen Zweck passende Instrumente, was hauptsächlich den Experimentatoren diese Untersuchungen erschwerte. Indem wir die Hering'sche Methode übergehen, müssen wir auch das Haemodromometer von Volkmann für continuirliche Untersuchungen für ein sehr unbequemes Instrument erklären, welches seit Lenz, der einige Versuche mit Aether, Chloroform, Digitalin und anderen Stoffen unternahm, gar nicht angewendet worden ist; noch weniger Bequemlichkeit bietet das Hämotachometer von Vierort. Die Ludwig'sche Stromuhr dagegen giebt uns bei einer gewissen Geschicklichkeit die Möglichkeit, längere Zeit hindurch die Fortpflanzungs-

geschwindigkeit bei verschiedenen Versuchsmodificationen, durch die Veränderung der Kugeln, zu beobachten, weswegen wir auch für unseren Zweck dieses Instrument gebrauchten. Zu dieser Versuchsreihe wurden stärkere, nicht abgeschwächte, mehr oder weniger ruhige Hunde von verschiedener Grösse ausgewählt. Zur Linienmessung wurde der Kymograph so gestellt, dass die volle Trommelwindung in 2 Minuten vollendet werden konnte; die Versuche wurden mit Berücksichtigung des Druckes und ohne dieselbe vorgenommen. Nach der Vorbereitung des Apparates wurde von einem anderen Hunde aus der Arterie eine gewisse Blutmenge genommen, dieselbe defibrinirt, durch dünne Leinwand filtrirt und damit Kugeln von verschiedener Grösse, je nach der Grösse des Thieres, am häufigsten von 15 Ccm. gefüllt; nachdem die Arter. Carotis gemessen worden war, setzten wir die Canüle ein und befestigten den Apparat. Die Wendungszahl der Kugeln hing von dem Ruhezustande der Thiere (es wurde weder Curare noch Morphium gebraucht), und besonders von der Bildung der Blutcoagula ab. Zuerst wurde der Normalgang des Blutlaufes, dann Puls und die Respiration und in einigen Fällen auch der Druck bestimmt; darauf injicirten wir in's Blut durch die Vena jugularis eine gewisse Menge Chinin, nach Verlauf von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ — 1 Stunde und sogar mehr nahmen wir neue Kugeln von derselben Grösse und bestimmten auf diese Weise, während der Wirkung des Alkaloids, die Geschwindigkeit des Blutlaufes.

In anderen Fällen wurden ähnliche Versuche nach Durchschneidung des Rückenmarks oder der N. vagi vorgenommen. Von den 30 Versuchen, die wir angestellt haben, führen wir nur die Resultate der vollkommen gelungenen an, bei welchen der Apparat im Verlaufe einer kürzeren oder längeren Zeit ungehindert wirken konnte. Wir können nicht umhin, darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen eine sehr schnelle Blutgerinnung unter dem Chinineinfluss entstand, was auch Briquet in seinen Versuchen bemerkt hatte, besonders bei 8--10granigen Dosen; diese Blutgerinnung verursachte nicht selten eine Unterbrechung des Versuches schon im Anfange, nach Verlauf von 10 bis 15 Minuten; am häufigsten aber $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde nach der Einführung des Chinin

in's Blut; bei 4—5 granigen Dosen trat diese Blutgerinnung erst nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden ein. Um diese Erscheinung bis zu einem gewissen Grade zu erklären, liess ich vor dem Versuche ein geringes Blutquantum bei Hunden heraus, bemerkte die Farbe desselben, die Geschwindigkeit der Gerinnung, die Form und Consistenz des Coagulum; dann unternahm ich einen Aderlass in den Versuchen, die durch die Blutgerinnung unterbrochen wurden, und erhielt dabei dunkles, kirschrothes Blut, das sehr schnell ein lockeres und grösseres Coagulum im Vergleiche mit dem normalen bildete. Der Aderlass wurde auch nach der Beendigung des Versuches vorgenommen, als die Hunde sich erholten und dann bot sich ein anderes Bild dar: das Blut gerann langsamer, das Coagulum war kleiner und fester, die Farbe desselben eine hellrothe. Selbstverständlich entstanden diese Veränderungen direct durch Chinin, obgleich das Wesen der letzteren unerklärbar bleibt.

Um die meinen Versuchen entsprechenden Resultate über den Einfluss des Chinin auf die Blutcirculationsgeschwindigkeit darzulegen, ist es nicht nothwendig, die lange Reihe von Ziffern im Einzelnen anzuführen, sondern ich beschränke mich nur auf die allgemeinen Schlussfolgerungen einiger Versuche, aus denen leicht zu sehen ist, welchen Einfluss Chinin auf die Schnelligkeit des Blutlaufes ausübt.

Erster Versuch. Mittlere Normalgeschwindigkeit = 0,309; 15 Minuten nach der Einführung von 2 Gran Chinini bisulf. war die mittlere Geschwindigkeit = 0,165, so dass das Verhältniss der zuletzt erwähnten Geschwindigkeit zur normalen sich verhielt wie 1 : 1,5.

Zweiter Versuch. Die Normalgeschwindigkeit = 0,276; eine Stunde nach der Einführung von 2 Gran Chinin = 0,107, d. h. die letztere verhielt sich zur ersteren wie 1 : 2,1.

Dritter Versuch. Mittlere Geschwindigkeit = 0,255; eine Stunde nach der Einführung von 5 Gran Chinin betrug die Geschwindigkeit 0,137, d. h. das Verhältniss beider war 1 : 1,8.

Vierter Versuch. Mittlere Geschwindigkeit = 0,166; 15 Minuten nach der Einführung von 10 Gran war die Geschwindigkeit = 0,070; beide verhielten sich also zu einander wie 1 : 2,3.

Diese Thatsachen nöthigen dazu, eine von der Chininwirkung abhängende Verlangsamung der Blutcirculation zweifellos anzunehmen.

Um die Ursachen und den Hergang dieser interessanten Erscheinung zu erklären, muss man der Bedingungen sich erinnern, von denen überhaupt die Blutlaufgeschwindigkeit abhängig ist. Es ist bekannt, dass die letztere von der Druckdifferenz in verschiedenen Theilen des Gefässsystems abhängt und durch die Herzthätigkeit allein nicht erklärt werden kann. Die Hauptrolle spielt hier wahrscheinlich die Grösse des Lumens der peripherischen Gefässe, durch welche die Widerstände für den Blutlauf ausgedrückt werden, wie wir aus den Versuchen von Snellen, Ludwig, Cyon, Riegel, Holz, Bezold und Andern wissen. Die Contractionen der Gefässe sind sehr unbeständig und variiren je nach den verschiedenen Theilen des Organismus, indem die Veränderungen des Blutlaufes in einem Theile eine Compensation der Blutvertheilung in anderen Theilen hervorruft; von diesen Contractionen hängt häufig auch der Druck ab, welcher also für sich selbst genommen nicht als Massstab der Blutgeschwindigkeit dienen kann, denn häufig wird bei hohem Druck eine verlangsamte Blutcirculation in Folge der Arterienverengerung beobachtet. Da die Gefässe unter einer Regulation der Centralorgane sich befinden und dabei noch eine selbstständige Contractilität besitzen, die von vielen, aber bis jetzt wenig bestimmten Bedingungen abhängt (Dogel), so ist es klar, dass die Momente, welche die Blutlaufgeschwindigkeit bestimmen, in der Summe aller verschiedener Schwankungen in der gegebenen Zeit enthalten sind. Ausserdem hat auf die Blutlaufgeschwindigkeit nicht wenig Einfluss die Blutvertheilung in der unter dem Einflusse splanchnischer Nerven sich befindender Gefässprovinz (Holz), dann der Zustand der N. vagi (Lenz), Respirationsschwankungen (Traube) und äussere Reize, die die rythmischen Gefässcontractionen, also folglich den Druck und Blutlauf ändern.

Wie man aus Versuchen mit dem Ludwig'schen Apparate und den vorhergegangenen Experimenten schliessen kann, besteht die Wirkung des Chinin auf die Blutcirculationsgeschwindigkeit hauptsächlich aus zwei Momenten: in der Affection des vaso-

motorischen Centrums und der N. vagi. Was die letzteren anbetrifft, so können wir auf Grund des Versuches, wo nach Durchschneidung der N. vagi die Chininjection eine starke Verlangsamung des Blutlaufes verursachte, behaupten, dass die Lähmung dieser Nerven nicht die Hauptrolle spielt und dass die vom Chinin stammende Verlangsamung des Blutlaufs hauptsächlich einer Affection des Gefässcentrums und der Gefässnerven zugeschrieben werden muss.

Das so eben Ausgesprochene wird durch den Versuch bestätigt und gerechtfertigt; nach der Entfernung des Gefässcentrum (Zerstörung des Rückenmarks zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel) entstand eine ganz geringe Verlangsamung in Folge der Chininwirkung. Die mittlere Geschwindigkeit nach der Zerstörung des Rückenmarks betrug $= 0,080$; nach der Einführung von 5 Gran Chinin war dieselbe $= 0,070$, d. h. die letztere verhielt sich zu ersten wie $1:1,1$. Diese Verlangsamung des Blutlaufs entsteht ohne Zweifel durch eine Abschwächung der Herzthätigkeit, was aus der beständigen Zunahme der Verlangsamung zu sehen ist, die je nach der Dauer des Versuchs und der Grösse der Dose sich richtet; ferner hängt diese Verlangsamung noch von der Wirkung des Alkaloids auf die Gefässe der Peripherie ab, was man aus dem Verhalten des Chinin zu den splanchnischen Nerven zu schliessen berechtigt ist.

Was die Bedeutung der Respiration, die unter der Wirkung des Alkaloids, besonders bei grossen Dosen, beständig sich verändert, für die Blutcirculation anbetrifft, so kann diese Frage weder durch die zur Zeit vorhandenen physiologischen noch pharmakologischen Thatsachen gelöst werden. Da Erschwerung des Athmens, Dyspnoë, eine Gefässcontraction verursacht, so müsste dieselbe auch die Blutcirculation ändern; nach den Versuchen von Dogel und Kowalewsky wird der Blutstrom durch Athemunterbrechung verlangsamt und die Dyspnoë ruft Schwankungen in demselben hervor. In unseren Versuchen aber entstand die Verlangsamung der Blutcirculation sowohl am Anfange, als auch am Ende der Wirkung des Mittels, beim beschleunigten und auch beim verlangsamten Athmen, ja sogar bei künstlicher Respiration. Aus allen diesen

Thatsachen können wir natürlich keinen entscheidenden Schluss ziehen und müssen uns nur mit der Vermuthung begnügen, dass die durch Chinin verursachte Functionsänderung der Respirationsorgane auch einen Einfluss auf die Verlangsamung der Blutcirculation ausübt.

Um die vorstehenden Untersuchungen über die Blutcirculation zu ergänzen, wollen wir hier auch jene Erscheinungen beschreiben, die wir im Froschschenkel vor und nach der Chinineinführung, bei der Vergrößerung von 220 und 350 beobachteten.

Für diesen Zweck befestigten wir den Froschschenkel unter dem Mikroskop; nachdem führten wir unter die Haut des Rückens die Nadel der Pravaz'schen Spritze ein (um keinen Einstich während der Beobachtung zu machen) und beobachteten ein Gefäss oder eine ganze Provinz derselben. Zehn Beobachtungen mit Injection von $\frac{1}{4}$ Gran Chinin ergaben folgendes: nach 20 Minuten wird die Blutcirculation weniger gleichmässig, sie geschieht mehr stossweise und dabei langsamer. Unweit der Gefässverzweigungen häufen sich die Blutzellen weniger an, sie schichten sich nicht, wie im gewöhnlichen Zustande. In drei Beobachtungen waren während der ersten 15 Minuten die Gefässe ein wenig verengert; diese Contraction war in einem Versuche, wo im Centrum des Gesichtsfeldes ein recht breites Gefäss mit zwei dünnen sich befand, viel stärker zu bemerken und konnte mit Hülfe der Theilungen auf dem Ocular bestimmt werden. Im Normalzustande verdeckte das breite Gefäss $1\frac{1}{2}$ Theilungen und die schmalen eine Theilung; nach der Chininjection entsprach das breite einer Theilung und die schmalen verdeckten nicht die ganze Theilung. Von anderen Beobachtungen habe ich nicht das Recht zu behaupten, dass sie eine so erhebliche Contraction nachgewiesen haben. Nach einer halben Stunde veränderte sich das Bild des Gesichtsfeldes: die Verengerung verschwand und ausnahmslos in allen Beobachtungen trat eine Erweiterung ein. Die Blutcirculation erfolgte langsam, ruhig, dabei aber gleichmässig; es waren wenig

Stösse und sie waren auch nicht so stark ausgedrückt. Die Blutzellen schienen im Umfange ein wenig vergrössert, wie aufgeblasen zu sein und sammelten sich dabei in Haufen. Ein solches Bild zog sich manches Mal sehr lange Zeit hin; es kamen uns Fälle vor, wo die beschriebene Art der Blutcirculation während 2 und $2\frac{1}{2}$ Stunden von uns beobachtet wurde.

Wenn wir grosse Chinindosen injicirten (1—2 Gran), konnten wir eine Differenz, im Vergleiche mit den vorhergegangenen Beobachtungen, im Gesichtsfelde bemerken; dieselbe bestand darin, dass bald nach der Injection, nach 6—8 Minuten, der Blutstrom sich sehr verlangsamte; die Zellen rückten bald vor, bald gingen sie wieder zurück; dann zogen sie von Neuem hin und verschwanden langsam aus dem Gesichtsfelde. Die Gefässe schienen sehr erweitert zu sein. Ein solches Bild dauerte nicht lange, höchstens 30—40 Minuten, wobei alle 5 Minuten die Blutbewegung mehr und mehr verlangsamt wurde.

Hängt dieser Einfluss des Chinin direct von der Abschwächung des Herzens ab, oder kann die Chininwirkung auf die Blutcirculation auch ohne dieselbe zu Stande kommen, indem sie auf die Gefässcentren gerichtet ist? Um dies aufzuklären, beobachteten wir den Blutstrom im Froschschenkel mit durchschnittenem Plexus ischiadicus und gleichzeitig im Schenkel mit dem unverletzten Nerven. Wir sahen dabei folgendes (beide Schenkel waren zu gleicher Zeit auf 2 Gesichtsfeldern ausgebreitet — bei der Vergrösserung von 220 Mal): im Schenkel mit dem durchschnittenen Nerv waren die Gefässe breiter als im Normalzustande, der Blutstrom langsamer, ruhiger, dabei aber gleichmässiger, ohne starke Unterbrechungen und Stösse. Nach einer $\frac{1}{4}$ granigen Chinininjection verzögerte sich die Blutcirculation in beiden Schenkeln; man konnte im Schenkel mit dem unverletzten Nerven Gefässverengerung constataren, im anderen aber war die letztere nicht zu bemerken. Nach Verlauf einer Stunde war die Blutcirculation im Schenkel mit dem durchschnittenen Nerv kaum zu bemerken; im andern war die Circulation zwar verlangsamt, aber noch gut zu beobachten. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden gelangte die Blutcirculation im Schenkel mit dem beschädigten Nerven zum Stillstande; im unverletzten Schenkel aber

dauerte dieselbe noch $\frac{1}{4}$ Stunde. Wenn man den Blutstrom beobachtet, der mit Hülfe der Nervendurchschneidung verlangsamt ist, und dann 1—2 Gran Chinin einführt, so findet man nach 10 bis 15 Minuten einen vollen Circulationsstillstand; dann und wann könnte man vielleicht dabei schwache Stösse bemerken; im Schenkel mit dem unverletzten Nerv existirt dagegen noch die Blutcirculation, obgleich sie sehr verlangsamt ist und bald zum Stillstande gelangt.

Es bietet sich also dieselbe charakteristische Verlangsamung des Blutlaufes, wie bei warmblütigen Thieren; auch hier bleibt zweifellos das Nervensystem der peripherischen und centralen Gefässe nicht ohne wichtigen Einfluss auf den Gang des Blutlaufes, welcher übrigens hauptsächlich durch den Zustand des Herzens der Frösche bedingt wird.

V.

Der Einfluss des Chinin auf die weissen Blutzellen.

Als nach der Entdeckung von Cohnheim den weissen Blutkörperchen eine wichtige Bedeutung in Betreff der Entstehungsweise entzündlicher und Eiterungsprozesse zugeschrieben wurde, liess eine diese Prozesse berücksichtigende Darstellung der Chininwirkung nicht lange Zeit auf sich warten.

Binz, der mit Hülfe der Methoden von Lieberkühn und M. Schultze die Bewegungen der weissen Blutzellen beobachtete, entdeckte eine neue Eigenschaft des Chinin. Diesen Zellen gegenüber fand er, dass schwache Chininlösungen — im Verhältniss 1 : 2000 — eine jede Bewegung derselben vollständig vernichten, wobei die letzteren unbeweglich und eingeschrumpft werden. Indem er Vergleichungsversuche mit anderen Arzneistoffen vornahm, überzeugte er sich, dass Chinin im höheren Grade als alle anderen die Bewegungen der weissen Zellen aufhob.

Demselben Forscher verdanken wir auch unsere Kenntniss über das Verhältniss des Chinin zum Austritt dieser Zellen aus den Gefässen und zur Verminderung der Zahl derselben im Blute eines normalen Thieres. Indem Binz eine Entzündung im Froschmesenterium hervorrief, beobachtete er, dass die Chinininjection den Durchtritt der weissen Zellen bedeutend hemmt oder sogar ganz aufhebt und in Folge dessen den Eiterungsprocess aufhält oder sogar zum Stillstande bringt. Nach weiteren Beobachtungen von Binz vermindert Chinin bei blutwarmen Thieren im gesunden

Zustande die Quantität der weissen Blutzellen. Um dies zu beweisen, stellte er an jungen Katzen Versuche an, und bestimmte zuerst in einer Reihe von Gesichtsfeldern die Zahl der weissen Blutzellen, injicirte dann Chinin und beobachtete von Neuem das Blut; dabei erwies sich, wie aus den von ihm angeführten Tabellen zu ersehen ist, dass die Zahl der weissen Zellen von 170—160 auf 9 und 6 herunterstieg.

Die Richtigkeit dieser wichtigen Entdeckung wurde bald nachher durch die Arbeiten von Herbst und Scharrenbroich festgestellt, die die Untersuchungen ihres Lehrers in Allem bestätigten. Die letztgenannten Autoren fanden, dass Chinin die amöboide Bewegung der weissen Zellen tödtet und deren Durchtritt bei Entzündungen vernichtet oder begrenzt, dann die beginnende Entzündung im Froschmesenterium coupirt, sowohl bei innerer Darreichung, als auch bei der örtlichen Application. Nach Scharrenbroich soll die Zahl der weissen Zellen im Blute durch Chinin bedeutend vermindert werden, so dass er in 20 Gesichtsfeldern ohne Chinin 174 fand, nach der Chininjection aber 8 und sogar 6. Auf Grund dieser Thatfachen schlägt er vor, grosse Chinindosen bei Eiterungsprozessen zu geben; er erwähnt die Geschichte eines tuberculösen Kranken mit einer Affection der Knochen am Unterschenkel, wobei nach einer Amputation auf der Verwundungsstelle ein Abscess entstand; es traten Fröste und ein stark fieberhafter Zustand ein; tägliche Chiningaben von 30 bis 40 Gran hoben die fieberhaften Erscheinungen auf, verminderten die Eiterung und retteten das Leben des Kranken.

Einige Zeit noch vor dieser Arbeit war auch Martin zu denselben Resultaten gelangt. Schwalbe dagegen widersetzte sich der Lehre von Binz; er fand sogar bei toxischen Chinindosen, die Kaninchen gegeben wurden, keine Veränderungen in den Blutzellen. Er bezweifelt die Richtigkeit der Zellenrechnung und die Bedeutung der Zellen im Eiterungsprozesse, denn wenn Chinin die Zellen tödten sollte, so würde seiner Meinung nach der Organismus nicht gestärkt, sondern sogar noch mehr geschwächt werden.

Als im vorigen Jahre Mosler bei Gelegenheit der von ihm geübten Behandlung der Leukämie mit Chinin die Zahl der weissen

Zellen vor und nach dem Chiningebrauch berechnete, fand er ebenfalls keine Verminderung, die so zweifellos von der Binz'schen Schule anerkannt wurde; er fand vielmehr, dass Chinin eine Verminderung der rothen Zellen nach sich zieht.

Dies bleibt aber bis jetzt nur eine Einzelmeinung, denn über die Beziehungen des Chinin zu den rothen Blutzellen besitzen wir gar keine Untersuchungen, ausser der kurzen Mittheilung von Manassein, in der erwähnt wird, dass Chinin das Volumen der rothen Zellen vergrössert. *)

Die von uns in dieser Richtung vorgenommenen Versuche, die den Zweck hatten, nur den von Mosler ausgesprochenen Zweifel zu erörtern, überzeugten uns von der Richtigkeit der Entdeckung von Binz.

In unseren Untersuchungen am Froschmesenterium betrachteten wir die Entzündungserscheinungen im Beginn, wie auch bei voller Entwicklung; wir beobachteten den Durchtritt der weissen Zellen ohne Einwirkung des Chinin und dann mit derselben.

Wenn Chinin in Dosen von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Gran unter die Haut, im Anfange der Entzündung bei so eben beginnendem Durchtritt der weissen Zellen eingeführt wurde, traten, ungefähr 10 Minuten nach der Einführung, weniger Zellen durch, die erweiterten Gefässe schienen enger zu sein und das Bild der Entzündungserscheinungen entwickelte sich nicht weiter. Wenn aber die Entzündung bereits den Grad erreicht hatte, wo das Gesichtsfeld bis zur Hälfte mit einzeln liegenden und auch gruppirten Zellen bedeckt war, so

*) Im laufenden Jahre erschien die Arbeit von Dr. Manassein: Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen, Tübingen 1872. In dieser Arbeit werden verschiedene Einflüsse betrachtet, die das Volumen der rothen Zellen verändern. Der Autor beweist, mit Hülfe der unter dem Microscop vorgenommener Zellenmessung, die Entstehung einer Verkleinerung des Umfanges der rothen Zellen beim Fieber, unter dem Einfluss der Kohlensäure, Wärme, des Morphiums, und beweist dann, dass eine Vergrösserung dieser Zellen bei der Anämie, unter dem Einfluss des Sauerstoffes, der Kälte, Blausäure und des Chinin eintritt. In Betreff des letzteren spricht Manassein folgende Ansicht über dessen pharmakologische Wirkung aus: Chinin wirkt direct auf die chemischen Prozesse im Organismus, indem es die Säfte der Gewebe des thierischen Körpers ändert. (Manassein S. 56.)

zeigte das eingeführte Chinin auch hier seinen Einfluss; der fernere Durchtritt der weissen Zellen wurde beinahe aufgehoben und nach Verlauf von 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden war das Gesichtsfeld weniger als vorher mit weissen Zellen besetzt. Unterdessen hatte sich ohne Chinin das ganze Gesichtsfeld bei Fröschen, die zum Vergleichungsversuche genommen wurden, mit weissen Zellen bedeckt. Ausserdem bemerkten wir eine gewisse Differenz in Betreff des Aussehens der durchgetretenen weissen Zellen ohne Chinin und nach dessen Einführung. Im ersten Falle unterschied man in der Masse der durchtretenden weissen Zellen, sowohl der grossen, wie der kleinen, meistens vielkörnige Zellen; im zweiten Falle aber konnte man beinahe ausnahmslos nur einkörnige und selten vielkörnige Zellen bemerken.

Wir weisen auf diese Zellendifferenz als eine beständig uns vorgekommene Erscheinung hin, die vielleicht zur Bestätigung der Entwicklungshemmung der weissen Zellen nach Chinineinführung dient.

Zur Bestimmung der Wirkung des Chinin auf die Quantität der weissen Blutkörperchen wiederholten wir die Versuche von Binz und Scharrenbroich; wir nahmen drei junge Katzen, legten bei denselben die vena facialis bloss und zogen mit Hülfe der Pravaz'schen Spritze ein wenig Blut heraus, darauf mischten wir eine bestimmte Quantität des letzteren mit 6 Theilen Jodserum und zählten unter dem Microscop in 30 Gesichtsfeldern die Zahl der weissen Zellen. Diese Zahl betrug 232 bei der ersten Katze; 264 bei der zweiten; 197 bei der dritten. Eine halbe Stunde vor der Beobachtung wurde einer jeden Katze 3 Unzen Milch gegeben. Am anderen Tage wurde diesen Katzen, gleichzeitig mit der Milch, in den Magen je 3 Gran Chinin. muriat. eingeführt; nach Verlauf einer halben Stunde wurde aus der Vena facialis der anderen Seite eine bestimmte Quantität Blut entnommen und ebenfalls mit 6 Theilen Jodserum gemischt. Als wir in 30 Gesichtsfeldern die Zahl der weissen Zellen zählten, fanden wir bei der ersten Katze 80, bei der zweiten 32, bei der dritten 19.

Am anderen Tage wurde die Blutuntersuchung wiederholt,

wobei die Zahl der Zellen grösser als am vorhergehenden Tage, aber doch bedeutend unter der Norm befunden wurde, nämlich: bei der ersten Katze 128, bei der zweiten 92, bei der dritten 26. Auch in diesen Beobachtungen wurde von uns dieselbe Differenz der Zellen des Normalthieres und des mit Chinin gefütterten bemerkt. Diese Differenz bestand darin, dass im Blute der Katzen vor der Chinineinführung nicht wenig grosse, vielkernige Zellen zu sehen waren; am anderen Tage aber kamen diese Zellen nur einzeln — in einigen Gesichtsfeldern — vor und in anderen bemerkte man sie gar nicht.

Im Betreff der rothen Zellen bemerkten wir nach der Chinineinführung ebenfalls eine kleine Veränderung, die darin bestand, dass die Grösse der rothen Zellen bedeutender war. Die rothen Zellen, welche eine oder anderthalb Theilungen des Oculairs bedeckten, fanden nach der Chinineinführung kaum Platz zwischen zwei Theilungen und nur wenige waren dabei, die, wie im Normalzustande, einer Theilung entsprachen.

Mosler's Beobachtung, die den früheren Untersuchungen und auch den unsrigen widerspricht, erklären wir uns nur durch die Unvollständigkeit der Methode, die dieser Kliniker für seine Versuche sich auserwählt hatte; denn aus der Zellensedimentation, die Mosler benutzte, kann man schwerlich genaue Resultate erhalten.

Indem wir auf diese Weise mit Binz und seinen Schülern vollkommen übereinstimmen, gelangen wir durch unsere Beobachtungen zu denselben Resultaten, die von den ersten Beobachtern ausgesagt wurden, sowohl hinsichtlich der Zahlverminderung der weissen Zellen unter dem Einfluss des Chinin, als auch im Betreff der Verlangsamung und der Aufhebung der Entzündungserscheinungen im Froschmesenterium.

VI.

Die Wirkung des Chinin auf die Milz.

Chinin wurde schon lange Zeit für ein auf die Milz wirkendes Mittel gehalten. Diese Eigenschaft des Chinin wurde, wie wir schon erwähnten, zum ersten Male von Piorry im Jahre 1833 ausgesprochen. Der Letztere bemühte sich zu beweisen, dass die Milz das Hauptagens in der Entstehung des Wechselfiebers und der Malaria-infection ist und dass die Heilkraft des Chinin von der Wirkung des Alkaloides auf die erkrankte Milz herrührt, welche nach grossen Dosen bis 40 Gran täglich sich bedeutend verkleinert und bald nachher die Normalgrösse erhält. Piorry's Plessimeter entdeckte die Milzverkleinerung eine halbe Stunde nach der Chinineinführung. Bald nach Piorry bestätigten Worms, Oduar, Ducheck und viele andere französische und algierische Aerzte durch umfangreiche praktische Beobachtungen die Beziehung des Chinin zur Milz und diese Ansicht wurde durch die Mehrzahl der Pyro-pathologen jener Zeit bis zum Jahre 1846 getheilt; nur sehr wenige erlaubten sich die Sache zu bezweifeln. Vallé (Union médicale 1846 No. 93) war der erste, der die Stimme gegen das Dogma von Piorry erhob; er bewies dass sehr oft nach grossen Chinindosen keine Milzverkleinerung erfolgt. Der Glaube an den angenommenen Lehrsatz fing an zu wanken: Broussais (Bulletin de l'Académ. d. méd. 1846), Nevé, Mailo, Bernier, Inar, Frémy und Andere traten auf als Gegner der Theorie von Piorry. In Deutschland und England bezweifelten die Aerzte ebenfalls die Wirkung des Chinin

auf die Milz und den Einfluss der letzteren auf die Entstehung des Fiebers. Die Frage blieb ungelöst bis Küchenmeister von Neuem durch Experimentalarbeiten die milzverkleinernde Eigenschaft des Chinin bewies. Im Jahre 1851 unternahm Küchenmeister eine Reihe von Versuchen an Kaninchen, an denen er die Bauchhöhle öffnete und den Milzzustand vor und nach der Chinineinführung beobachtete. Bei diesen Untersuchungen gelangte er anfänglich zu negativen Resultaten, als er aber im folgenden Jahre in derselben Richtung die Versuche an hungrigen Schweinen fortsetzte, fand er nach Einführung grosser Chinindosen in den Magen eine bedeutende Milzcontraction. Im Jahre 1869 beobachtete Gradsitzky die Wirkung des Chinin auf die vergrösserte Milz bei Malariainfektion; er fand den Einfluss des schwefelsauren Salzes unbedeutend; er sah aber, dass eine veraltete Milzvergrösserung sehr schnell nach dem Gebrauche von Chinin. arsenicos. verschwand. Der Autor schreibt diesem Präparate eine grosse Bedeutung zu, er vergleicht dasselbe mit Eisen und findet als dessen Wirkungsergebnis eine rasche Ernährungsverbesserung und eine vergrösserte Harnstoffausscheidung; gleichzeitig mit der letzteren steigt die Temperatur und die Milz verkleinert sich. Nach dem Verschwinden der Milzvergrösserung fällt die Quantität des Harnstoffes und die Temperatur gelangt zur Norm. Der Autor legt besonderen Werth auf die Milzverkleinerung beim Fieber, als eine Erscheinung, die auf ein vollkommenes Verschwinden der Krankheit deuten soll.

In der letzten Zeit erschien eine ziemlich umfangreiche Arbeit von Mosler, in der der Autor das Wesen der Leukämie behandelt, und gleichzeitig die Milzinnervation und den Einfluss des Chinin auf dieselbe berührt. Auf Seite 130—138 führt er Versuche an, die mit Hülfe des Professor Landois unternommen wurden, in denen sogleich nach dem Durchschneiden der Nerven, die die Arterie umgeben, eine starke Anschwellung und Vergrösserung des Milzvolumens eintrat. Nach der Application des auf die Nerven gerichteten discontinuirlichen elektrischen Stroms verkleinerte sich die Milz. Im 10. Abschnitt seiner Arbeit berührt Mosler die uns interessirende Frage. Er unternimmt an Hunden Versuche

über die Wirkung des Chinin auf die Milz. In den zwei ersten Versuchen zog er durch die Bauchwunde die Milz heraus, mass die Grösse derselben, liess sie von Neuem in die Bauchhöhle hinein und injicirte dann Chinin unter die Haut: im ersten Versuche $\frac{1}{3}$ Gramm, im zweiten 1,2 Gramm. Nach Verlauf von 20 Minuten verkleinerte sich die Milz, wurde dabei derber und von ungleicher, granulirter Oberfläche; die Farbe derselben war eine intensiv rothe mit violetten Flecken besetzt. Im dritten Versuche wurde der Plexus lienalis durchschnitten und, nachdem bedeutende Milzvergrösserung entstanden, Chinin eingeführt. Nach einer Stunde verkleinerte sich die Milz; die letztere wurde danach in die Bauchhöhle wieder eingelegt und die Wunde zugenäht. Nach Verlauf von sechs Wochen, als der Hund schon ganz gesund war, unternahm Mosler die Milzexstirpation und fand dabei den Milzumfang in dem Zustande, wie er vor der Chinineinführung war; es folgt daraus, dass die entstandene Milzverkleinerung vom Chinin abhing. Mosler bestätigte auf diese Weise die früheren Beobachtungen von Piorry und Küchenmeister, liess aber unerklärt, auf welche Weise nach dem Durchschneiden des Plexus lienalis die Milzverkleinerung durch Chinin zu Stande kam.

Um diese interessanten Versuche zu prüfen und dem Wesen der erwähnten Erscheinung, welche von practischen Aerzten mit Misstrauen angenommen wird, näher zu treten, unternahmen wir von unserer Seite einige dahin zielende Versuche, indem wir die Milz auf folgende Weise entblössten: an der Seitenfläche des Bauches, in der Entfernung von 1—1 $\frac{1}{2}$ Querfinger vom Winkel der untern Rippen, wurde eine nach unten und dabei etwas schräg nach aussen gehende Incision, in der Länge von 2 $\frac{1}{2}$ —3 Zoll, gemacht. Nachdem die Haut durchschnitten war, unterbanden wir mit einer doppelten Ligatur 2 oder 3 querliegende Venen; dann wurden die unterliegenden Fascien und die Sehnenfasern durchschnitten; der Muskelrand wurde in der Richtung zur Mitte des Bauches weggeschoben und der andere Muskel nach hinten gezogen. Nachdem das Bauchfell durchschnitten war, erschienen in der untern Hälfte der Wunde die Gedärme und im oberen Winkel der untere Theil der Milz.

Eine solche Operation wurde vom Thiere sehr ruhig ertragen. Zum Zwecke der Messung der Milz wurde dieselbe vorsichtig, so weit es möglich war, aus der Wunde herausgenommen, dann die Grösse in einigen Richtungen schnell gemessen und das Organ darauf von Neuem in die Bauchhöhle mit Vorsicht zurückgelegt. Um dem Austrocknen der Milzoberfläche und dem Einfluss der Zimmer-temperatur vorzubeugen, wurde die Milz mit Compressen bedeckt, die in warmem, etwas salzigem Wasser von einer Temperatur von 37—38° C., nass gemacht worden waren.

1. Versuch.

Den 15. Februar 1872 wurde ein grosser alter Hund, männlichen Geschlechts, genommen; durch einen Seitenschnitt wurde die Bauchhöhle eröffnet; das Thier überstand die Operation vollkommen ruhig; beinahe keine Blutung.

Um 1 Uhr Puls 72, Respiration 20 in der Minute, dabei gleichmässig und ruhig.

Länge der Milz = 25,5 Centim.

Breite der Spitze = 3,6 -

- des mittleren Theiles . = 6,6 -

- des unteren Endes . . = 3,5 -

Die Milz ist weich, die Farbe derselben grau-röthlich, stellenweise in's bläuliche übergehend. Der Rand und die Oberfläche der Milz gleichmässig, glatt; die Arterien pulsiren stark. Nach der Messung wurde die Milz in die Bauchhöhle zurückgelegt und die Wunde mit Serres-fines zusammengezogen. Nach einer Stunde wurde die Milz von Neuem herausgenommen und gemessen; es zeigte sich weder die Form, noch der Umfang derselben verändert; das Thier ist wie früher ruhig.

Um 2½ Uhr wurde in die Vena jugularis 10 Gran Chinin. bisulfuric. injicirt; gleich nachher trat eine rapide Herzschlagbeschleunigung ein. Um 2 Uhr 40 Minuten Puls 228; Respiration 30 in der Minute.

Um 2 Uhr 45 Minuten wurde die Milz aus der Bauchhöhle herausgenommen; sie ist stark verändert sowohl in ihrem Aussehen,

als auch hinsichtlich ihrer Consistenz: sie ist fest, derb; die Oberfläche nicht gleichmässig, sondern stellenweise granulirt; das letztere ist am meisten am obern Theile der Milz zu bemerken; die Farbe derselben eine violett hellrothe mit einer rosenrothen Schattirung. Stellenweise sind auf der Milzoberfläche bläuliche Erhabenheiten zu bemerken; am äusseren Rande und theilweise auch am innern sieht man kleine Anschwellungen von bläulicher Farbe. Die Milzmessung ergab folgendes:

Länge der Milz	= 24 Centim.
Breite des oberen Endes	= 3,0 -
- - mittleren Theiles	= 5,9 -
- - untern Endes	= 2,8 -

Die Respiration des Thieres ruhig = 24 in der Minute; die Herzschläge ungleichmässig, mit langen Pausen, 132 in der Minute, manchmal mehr, manchmal weniger.

Um 3 Uhr war die Respiration 20, Puls 128. Von Neuem wurde die Milz aus der Bauchhöhle herausgenommen und gemessen:

Länge derselben	= 21,3 Centim.
Breite des oberen Endes	= 3,0 -
- - mittleren Theiles	= 5,8 -
- - unteren Endes	= 2,7 -

Die Oberfläche ungleichmässig, granulirt; die Consistenz fest, derb; die Farbe eine violett hellrothe.

Um 3 Uhr 15 Minuten wurde in die Vena jugularis nochmals 10 Gran Chinin injicirt.

3 Uhr 20 Min.:	Puls 212,	Respiration 16 in der Minute,
3 - 30 - :	- 212,	- 16 - - -
4 - — - :	- 212,	- 16 - - -

dann wurde die Milz herausgenommen und gemessen:

Länge derselben	= 19,7 Centim.,
Breite des oberen Endes	= 2,9 -
- - mittleren Theiles	= 5,3 -
- - unteren Endes	= 2,1 -

Aus diesem Versuche ist also zu ersehen, dass das von Mosler erwähnte Factum der Milzverkleinerung unter dem Chinineinfluss in schlagender Weise vor's Auge tritt.

Es entsteht aber jetzt die Frage: auf welche Weise geschieht eine solche Milzcontraction? Uebt Chinin dabei auf die Nervencentren oder auf die in der Milz selbst sich befindenden Nerven-elemente einen Einfluss aus?

Aus den Versuchen von Schiff wissen wir, dass die Centralnerven zur Milz durch den Nervus splanchnic. gelangen, der ein Gefässnerv für die Unterleibsorgane ist und der aus einer grossen Zahl von Gefässnerven gebildet wird, die hauptsächlich zwischen dem 2. und 4. Brustwirbel austreten. Nehmen wir also an, dass Chinin auf die centralen Gefässganglien wirkt, so würde die Aufhebung des Tonus derselben entweder durch Durchschneidung des Nerv. splanchnicus, oder durch die Zerstörung jener Stelle des Rückenmarks, aus welcher die vasomotorischen Nerven austreten, diesen centralen Einfluss beseitigen; bei vorhergegangener Zerstörung der Gefässnerven dürfte die vergrösserte Milz durch Chinin-einwirkung nicht verändert werden. Ausserdem aber existiren in der Milz aus Muskelfasern bestehende Trabecula und die Histologie richtet ferner unsere Aufmerksamkeit auf Anhäufungen von gangliösen Zellen in der Richtung der Nerven, die in die Milz-pulpa eintreten.

Unser Alkaloid könnte demzufolge auch auf die in der Milz sich befindenden peripherischen Gefässe und auf die Muskeln der Trabecula einwirken, indem es in denselben durch Reizung der peripheren Nerven-elemente einen Contractionszustand hervorruft.

Zur Lösung der Frage in Betreff der Einwirkung auf vasomotorische Nerven müssen wir eine lange Reihe von Operationen unternehmen: Vernichtung des Plexus lienalis, des Nodus semilunaris, des N. splanchnic. und des Rückenmarks an der Stelle, von welcher der grösste Theil der Fasern des Nerv. splanchnic. heraustritt. Nach der Läsion dieser Theile müssten wir, wenn die Chininwirkung durch dieselben sich kund giebt, gar keine Veränderungen in der Milz bei der Einführung des Alkaloides sehen. Entgegengesetzte Resultate würden uns belehren, dass die Wirkungsbahn unseres Mittels eine andere ist. Jetzt fragt sich, auf welche Weise wir die Wirkung des Mittels auf die contrahirenden Elemente der Milz, die in der Pulpa derselben zerstreut liegen, darthun können?

Die Erreichung dieses Zieles wird, wie uns scheint, bei folgender Versuchsform möglich sein: wenn wir die Milzarterien unterbinden und die Nerven unangerührt lassen, so heben wir den directen Einfluss des Arzneistoffes auf das Milzgewebe selbst auf und versuchen dann eine Reizung des Plexus lienalis durch den Inductionsstrom vorzunehmen. Wenn bei einer so behandelten Milz der Umfang derselben sich verkleinert, so können wir, wenn wir Chinin einführen, nachdem die Milz wieder ihre Normalgrösse erreicht hatte, aus der Wirkungsweise des Mittels nunmehr einen Schluss ziehen: contrahirt sich jetzt die Milz, so wird es uns begreiflich sein, dass die Chininwirkung vom Centralnervensystem auf die Muskeln der Trabecula ausgeht. Bei negativen Resultaten, d. h. wenn die Milz sich nicht contrahirt, haben wir das Recht, dem Chinin eine directe Wirkung auf das Milzgewebe zuzuschreiben.

Es wird nicht schwer sein, die Richtigkeit des Versuchsergebnisses zu controliren: man nimmt die Ligatur von der Arterie ab und lässt auf diese Weise das Blut zur Milz zufließen und vergleicht darauf den Umfang derselben mit dem früheren: bei directem Chinineinfluss wird die Milz ungeachtet des Blutzufusses, welcher eigentlich den Milzumfang vergrössern sollte, sich verkleinern.

Nachdem wir uns ein solches Schema gebildet haben, wollen wir zu unseren Versuchen übergehen.

Zur Lösung der ersten Frage nahmen wir die Milz aus der Bauchhöhle heraus, suchten die Art. lienalis mit Hülfe eines Vergrösserungsglases auf und durchschnitten dann alle Nerven, die diese Arterie von allen Seiten umringen. Sogleich danach trat eine Vergrösserung des Milzumfanges ein; die Farbe der Milz wurde dunkel violett; die Milz wurde dabei saftreich, mit Blut überfüllt, wie aus folgenden Versuchen hervorleuchtet.

2., 3. und 4. Versuch.

Ein Thier von bedeutender Grösse; die Milz wurde aus der Bauchhöhle herausgenommen und um 12 Uhr 40 Minuten gemessen;

Länge der Milz = 11,7 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 2,1 -

- - mittleren Theiles . . . = 4,0 -

- - unteren Endes = 1,7 -

12 Uhr 50 Minuten: Plexus lienalis durchschnitten; die angeschwollene Milz war von folgender Grösse:

Länge derselben = 13,5 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 3,4 -

- - mittleren Theiles . . = 5,4 -

- - unteren Theiles . . . = 2,3 -

Darauf wurde die Milz in die Bauchhöhle zurückgelegt und die Wunde mit Serres-fines geschlossen.

Um 1 Uhr wurde dem Thiere in die Vena jugularis 10 Gran Chinin injicirt. Sogleich nach der Injection wurde das Thier unruhig; der Herzschlag beschleunigte sich bis 200; die Respiration war bald beschleunigt, bald verlangsamt — ungleichmässig. 15 Minuten nach der Injection wurde die Milz durch die Bauchwunde herausgenommen. Das Aeussere derselben war verändert; sie war nicht dunkelblau, sondern bläulich-hellroth; die Oberfläche ungleichmässig, stellenweise fein granulirt, besonders am untern Theile; die Consistenz fester und derber, die Grösse — auch augenscheinlich — stark verkleinert. Die Messung ergab folgende Ziffern:

Länge der Milz = 10,5 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 2,1 -

- - mittleren Theiles . . = 4,0 -

- - unteren Theiles . . . = 1,5 -

Nach der Untersuchung wurde die Milz in die Bauchhöhle zurückgelegt und nach einer Stunde die Messung wiederholt, dabei erschien die Milz noch mehr eingeschrumpft, fester, von hellrother Farbe und noch mehr granulirt.

Länge derselben = 9,7 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 2,0 -

- - mittleren Theiles . . . = 4,0 -

- - unteren Theiles . . . = 1,5 -

In zwei anderen ähnlichen Versuchen wurden ganz dieselben Resultate erhalten. Da wir in einem Versuche uns unterrichten

wollten, wie schnell das injicirte Chinin wirkt, legten wir die nach dem Durchschneiden der Nerven angeschwollene Milz nicht in die Bauchhöhle ein, sondern liessen dieselbe ausserhalb der Wunde und bedeckten dieselbe mit Compressen, die mit warmem Salzwasser getränkt waren. Schon $1\frac{1}{2}$ Minuten nach der Beendigung der Injection in die Vene fing die Milz an sich zu verändern; zuerst konnte man eine Farbenveränderung bemerken, indem die dunkelblaue Farbe heller wurde; dann fing die weiche, saftreiche Milz stellenweise an fester und derber zu werden. In zwei Versuchen war die Festigkeit und Derbheit des Organs von einer Granulirung der Oberfläche, am meisten am unteren Milztheile, begleitet; im dritten Versuche trat diese Erscheinung mehr am oberen Theile auf. Die zuletzt genannten Erscheinungen konnte man auf die Weise erklären, dass der Theil der Nerven, der zu den mehr contrahirten Stellen der Milz geht, undurchschnitten blieb. Dass dies in der That sich so verhielt, davon konnten wir uns überzeugen, als wir nämlich eine stärkere Contraction der Milz im oberen Theile und eine granulirte Oberfläche daselbst erhielten und nun sorgsam die Peripherie der Arterie und Vene mit Hülfe eines Vergrösserungsglases betrachteten. In der Gegend der hinteren Oberfläche der Arterie und in der Gegend der Vene fanden wir drei kleine Nervenzweige; nachdem wir die letzten durchschnitten, war die feste Consistenz nebst der granulirten Oberfläche im oberen Theile des Organs nicht so stark zu bemerken, wie vor der Zerstörung. Man konnte sich also durch die Versuchsergebnisse überzeugen, dass die Zerstörung des Plexus nervorum die Chininwirkung nicht beseitigt, sondern nur nicht eine so starke Verkleinerung dieses Organs unter dem Chinineinflusse zu Stande kommen lässt.

Diese Versuche können natürlich nicht als directe Beweise dienen, dass Chinin eine Wirkung ausübt, ohne auf die Nervencentren zu wirken. Der Einwurf, ob alle zur Milz gehenden Nerven von uns durchschnitten waren, lässt sich durch diese Versuche nicht beseitigen; in Folge dessen unternahmen wir noch das Ausschneiden des Ganglion semilunare und des Nerv. splanchnicus.

5. Versuch.

Ein Thier von bedeutender Grösse. — 12 Uhr 15 Minuten: mittels eines Seitenschnittes am Bauche wurde die Milz herausgenommen und gemessen:

Länge derselben = 13,7 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,8 -

- - mittleren Theiles . . = 4,1 -

- - unteren Theiles . . . = 3,0 -

12 Uhr 35 Minuten wurde der Bauch in der Linia alba aufgeschnitten und das Ganglion semilunar. aufgesucht.

12 Uhr 50 Minuten: sogleich nach dem Ausschneiden dieses Ganglion schwoll die Milz rapide an, vergrösserte sich im Umfange und erhielt eine dunkelviolette Farbe.

Länge derselben = 17,5 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 3,0 -

- - mittleren Theiles . . = 4,5 -

- - unteren Theiles . . . = 3,8 -

12 Uhr 55 Minuten: In die Vena jugularis wurden 10 Gran Chinin. bisulfur. injicirt. Nach einem sehr kurzen Zeitraume fing der Milzzustand an sich zu ändern; es zeigte sich eine granulirte Oberfläche, die Farbe ging aus der dunkelvioletten allmählig in eine bläulich-hellrothe über.

1 Uhr 10 Minuten: $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Chinineinführung ergab die Milzmessung folgendes:

Länge derselben = 13,1 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,6 -

- - mittleren Theiles . . = 3,5 -

- - unteren Theiles . . . = 2,9 -

Die nochmals nach Verlauf von $\frac{1}{2}$ Stunde wiederholte Untersuchung ergab dieselben Ziffern.

Wir injicirten in die Vene noch 10 Gran Chinin, das Thier starb aber bald darnach.

6. Versuch.

9 Uhr 55 Minuten: Bei einem Thiere von mittlerer Grösse wurde mittels eines Seitenschnittes am Bauche die normal aussehende Milz herausgenommen; die Messung derselben ergab folgendes:

Länge der Milz	=	14,6 Centim.,
Breite des oberen Theiles . . .	=	3,0 -
- - mittleren Theiles . .	=	5,3 -
- - unteren Theiles . . .	=	2,6 -

Nach Beendigung der Messung wurde die Milz in die Bauchhöhle zurückgelegt.

10 Uhr 20 Minuten: Der Bauch wurde in der Linea alb. aufgeschnitten, das Ganglion semilunar. aufgesucht und ausgeschnitten. Sogleich nach der Zerstörung schwoll die Milz an, dabei war sie saftreich, von dunkelvioletter Farbe.

Länge derselben	=	18,4 Centim.,
Breite des oberen Theiles . . .	=	3,4 -
- - mittleren Theiles . . .	=	5,6 -
- - unteren Theiles . . .	=	3,2 -

Nach der Untersuchung wurde die Bauchwunde zusammengezogen und mit Compressen bedeckt, die in warmes Salzwasser getaucht waren. Die nach einer Stunde wiederholte Untersuchung zeigte, dass die Milz weder im Umfange, noch im Aussehen sich verändert hatte.

Um 11 Uhr 30 Minuten wurde in die Vene 10 Gran Chinin bisulfur. eingeführt und $\frac{1}{4}$ Stunde später die Bauchwunde eröffnet. Die Milz erschien verkleinert; im oberen Theile derselben war die Oberfläche deutlich granulirt; die dunkelviolette Farbe verwandelte sich in eine hellroth-violette, auf welcher lebhaft hellrothe Inseln zu bemerken waren, die Ränder zeigten Ungleichmässigkeiten von bläulicher Farbe, zwischen denen das Milzgewebe von rosenrother Farbe erschien.

Die Messung der Milz ergab in allen Richtungen eine Verkleinerung:

Länge derselben	=	15,1 Centim.,
Breite des oberen Theiles	=	2,1 -
- - mittleren Theiles . .	=	5,1 -
- - unteren Theiles . . .	=	2,1 -

Noch ein Versuch, der in derselben Richtung vorgenommen wurde, führte uns zu den nämlichen Resultaten. Nach Durchschneidung des Ganglion trat eine Vergrößerung der Milz ein und nach einer 10granigen, in die Vene eingeführten Dosis Chinin erlangte die Milz ihre frühere Grösse.

7., 8. und 9. Versuch.

Einem Thiere von geringer Grösse wurde ein Seitenschnitt am Bauche gemacht und die Milz gemessen:

Länge derselben	=	12,4 Centim.,
Breite des oberen Theiles	=	2,1 -
- - mittleren Theiles . .	=	4,2 -
- - unteren Theiles . . .	=	2,6 -

10 Uhr 20 Minuten: Nach der Eröffnung des Bauches in der Linea alba wurde der Nerv. splanchnic. major aufgesucht und durchschnitten.

Sogleich nach der Nervenzerstörung kamen jene Milzveränderungen zum Vorschein, von denen wir mehrfach schon in den früheren Versuchen gesprochen haben. Die vorgenommene Messung ergab folgendes:

Länge der Milz	=	14,5 Centim.,
Breite des oberen Theiles	=	2,4 -
- - mittleren Theiles . .	=	5,8 -
- - unteren Theiles . . .	=	2,8 -

11 Uhr: Der Milzzustand in statu quo. Es wurden 5 Gran Chinin. bisulfur. injicirt.

11 Uhr 15 Minuten: Die Milz ist bedeutend kleiner, fester, derber; die Farbe eine mehr hellrothe; die Oberfläche ungleich, granulirt, was am deutlichsten in der unteren Hälfte zu bemerken ist.

Länge der Milz = 11,6 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 1,7 -

- - mittleren Theiles . . = 4,0 -

- - unteren Theiles . . . = 2,5 -

Eine halbe Stunde später war die Milz in statu quo. Bei einer wiederholten Einführung von 10 Gran schrumpfte die Milz noch mehr zusammen, wurde hellrother und bedeckte sich vollkommen mit Granulationen; bald nachher aber, nach Beendigung der Einführung, trat der Tod des Thieres ein, weshalb auch keine weitere Beobachtung gemacht werden konnte.

Im zweiten und dritten Versuche, die mit Durchschneidung desselben Nerven unternommen wurden, erhielten wir dieselben Erscheinungen: Anschwellung und Vergrösserung der Milz nach dem Durchschneiden des Nerv. splanchnic. und dann eine bedeutende Verkleinerung des Organs bald nach der Einführung des Chinin.

Zur Lösung der von uns vorgelegten Frage bleibt uns noch übrig, die Erscheinungen zu berücksichtigen, welche nach Zerstörung jenes Centraltheils auftraten, von dem der grösste Theil der vasomotorischen Nerven entspringt, die für die Bauchhöhle und für die in derselben liegenden Organe bestimmt sind. Wir meinen nämlich die Zerstörung des Rückenmarks zwischen dem ersten und dritten Brustwirbel. Bei den in dieser Richtung vorgenommenen Versuchen erhielten wir folgende Erscheinungen:

10. Versuch.

Ein grosser, starker Hund. — 9 Uhr 40 Minuten: Die durch einen Seitenschnitt am Bauche herausgenommene Milz hat ein normales Aussehen und eine normale Farbe.

Länge derselben = 19,0 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 3,4 -

- - mittleren Theiles . . = 5,3 -

- - unteren Theiles . . . = 2,5 -

10 Uhr: Das Rückenmark wurde in der Gegend des zweiten Brustwirbels zerstört. Die Operation wurde vom Thiere mit einem

sehr **geringen** Blutverlust ertragen. Die Respiration ist ruhig, **gleichmässig**.

10 Uhr 20 Minuten: Milzuntersuchung zeigt eine Vergrößerung **des** Umfanges, Anschwellung und Verwandelung der Normalfarbe **in** eine dunkelblaue.

Länge der Milz = 23,1 Centim..

Breite des oberen Theiles . . . = 3,6 -

- - mittleren Theiles . . = 6,5 -

- - unteren Theiles . . . = 3,5 -

10 Uhr 30 Minuten: Nachdem das angeschwollene Organ in die Wunde eingelegt war und die Ränder der letzteren mit Serres-fines zusammengezogen waren, injicirten wir in die Vena jugularis 10 Gran Chinin. bisulfuric.; $\frac{1}{4}$ Stunde nachher wurde die Milz untersucht; der Umfang derselben war ein wenig geringer, das Aeussere erschien mehr hellroth und die Oberfläche leicht granulirt.

Länge der Milz = 21,2 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 3,5 -

- - mittleren Theiles . . = 6,1 -

- - unteren Theiles . . . = 3,1 -

Die nach $\frac{1}{2}$ Stunde nochmals wiederholte Messung ergab eine sehr unbedeutende Verkleinerung im Vergleich mit der früheren. Wir versuchten die Plexus lienal. zu zerstören, das letztere aber hatte gar keinen Effect: die Milz veränderte sich nicht, weder im Aeussern, noch im Umfange. Eine wiederholte Chinineinführung endete so schnell das Leben des Thieres, dass wir gar keine Resultate hinsichtlich dieser zweiten Injection erhalten konnten.

11. Versuch.

Ein Thier von bedeutender Grösse. — Die durch einen Seitenschnitt herausgenommene Milz war von hellrother Farbe mit einer glatten Oberfläche, in der Mitte waren einige kleine weisse Flecke und Verwachsung mit dem Mesenterium in geringer Ausdehnung — Folgen einer längst geheilten Entzündung.

Länge der Milz	= 19,0 Centim.,
Breite des oberen Theiles	= 3,0 -
- - mittleren Theiles . .	= 6,5 -
- - unteren Theiles . . .	= 3,0 -

12 Uhr 30 Minuten: Das Rückenmark wurde zwischen dem ersten und zweiten Brustwirbel zerstört.

12 Uhr 50 Minuten: Die herausgenommene Milz war angeschwollen, von dunkelblauer Farbe.

Länge derselben	= 22,5 Centim.,
Breite des oberen Theiles	= 3,1 -
- - mittleren Theiles . .	= 7,1 -
- - unteren Theiles . . .	= 4,7 -

1 Uhr: In die Vena jugularis wurden 10 Gran Chinin injicirt; $\frac{1}{4}$ Stunde nachher wurde die Milz untersucht, sie war fester, derber.

Länge derselben	= 20,6 Centim.,
Breite des oberen Theiles	= 3,0 -
- - mittleren Theiles . .	= 6,5 -
- - unteren Theiles . . .	= 4,0 -

20 Minuten nachher verendete das Thier.

12. Versuch.

Ein Thier von geringer Grösse. — 1 Uhr 20 Minuten: Untersuchung durch einen Seitenschnitt am Bauche; die Milz hat ein normales Aussehen und eine normale Farbe.

Länge derselben	= 11,3 Centim.,
Breite des oberen Theiles	= 1,2 -
- - mittleren Theiles . .	= 4,0 -
- - unteren Theiles . . .	= 1,3 -

1 Uhr 40 Minuten: Das Rückenmark wurde zwischen dem zweiten und dritten Brustwirbel zerstört.

1 Uhr 50 Minuten: Milz von dunkelvioletter Farbe, stellenweise ungleich, im Umfange vergrössert.

Länge derselben	= 13,7 Centim.,
Breite des oberen Theiles	= 2,9 -

Breite des mittleren Theiles . . . = 4,8 Centim.,

- - unteren Theiles . . . = 1,9 -

2 Uhr 40 Minuten: Der Milzzustand in statu quo.

2 Uhr 45 Minuten: In die Vene wurden 8 Gran Chinin. bisulfuric. eingeführt.

3 Uhr: Die Milzuntersuchung erwies eine geringe Verkleinerung des Umfanges, dabei war die Farbe und das Aussehen unverändert.

Länge der Milz = 13,2 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 2,8 -

- - mittleren Theiles . . . = 4,4 -

- - unteren Theiles . . . = 1,8 -

3 Uhr 15 Minuten wurden noch 10 Gran in die Vene injicirt; sogleich wurde das Thier sehr unruhig, in den Muskeln der Extremitäten erschienen krampfhaftige Zuckungen; einige Minuten nachher lag das Thier ruhig da — wie benommen, der Herzschlag beschleunigt, die Respiration verlangsamt.

Die aus der Bauchhöhle herausgenommene Milz erschien stark verändert: die Farbe hellroth, die Oberfläche ungleich, granulirt.

Länge der Milz = 11,4 Centim.,

Breite des oberen Theiles . . . = 2,0 -

- - mittleren Theiles . . . = 3,6 -

- - unteren Theiles . . . = 1,2 -

Wenn wir die angeführten Versuche betrachten, sehen wir, dass das Durchschneiden des Plexus lienalis, des Ganglion semilunare, des Nerv. splanchnic. und endlich des Rückenmarks eine Milzanschwellung nach sich zieht, wobei der Umfang derselben sich vergrößert, die Farbe sich verändert und das Organ mit Blut überfüllt wird. Alle diese Erscheinungen treten sehr schnell nach der Nervenzerstörung ein. Eine Erklärung dieser Erscheinung erfordert gar keine Mühe: es finden hier dieselben Erscheinungen statt, die wir auch in anderen Organen bei der Lähmung der Gefässnerven beobachten. Diese Erscheinungen bieten also nichts besonderes, viel wichtiger sind diejenigen, welche durch die Einführung des Chinin zu Stande kommen. Die der Reihe nach vorgenommene Zerstörung der Nerven — von der Peripherie bis zum

Centrum sich erstreckend — hatte eine grössere oder geringere Lähmung aller Gefässe der Milz zur Folge. Die letztere wurde auf diese Weise vom Einflusse des centralen Nervensystems befreit; wenn man auch zugeben könnte, dass einige Fasern ihren Zusammenhang mit dem Centrum nicht verloren, indem sie die Wege, die wir vernichteten, umgingen, so waren solche Fasern jedenfalls von geringer Zahl.

Mit grosser Wahrscheinlichkeit lässt sich also voraussetzen, dass die Milz vom Centralnervensystem nicht beeinflusst wurde. Die Chininjection blieb nicht ohne Einfluss auch auf die durch diese Operationen paralysirte Milz, wie aus den angeführten Versuchen zu ersehen ist. Sogleich nach der Einführung des Alkaloids erschienen Veränderungen im angeschwollenen Organe; es veränderte sich der Umfang und das Aussehen der Milz.

Es ist aber nicht zu leugnen, dass nach der Nervenzerstörung die Milzverkleinerung, die granulirte Oberfläche und die hellrothe Farbe nicht so stark erschienen, wie bei Integrität der Nervenstämmen.

Die Verkleinerung des Volumens und die Veränderung des Aussehens der Milz müssen wir auf Grund dieser Versuche auf den directen Einfluss des Mittels auf das Milzgewebe beziehen. Dieser örtliche Einfluss des Chinin erinnert uns an die Wirkung des Blutes eines erstickten Thieres in den Versuchen von Setscheneff, der die Beobachtungen von Sabinsky prüfte und dabei Milzverkleinerung auch nach der Zerstörung des Plexus lienalis fand.

Wie wir schon oben erwähnten, kann eine solche örtliche Wirkung zu Stande kommen entweder durch die Gefässmuskeln, oder durch die Muskeln der Trabecula, oder durch beide zu gleicher Zeit. Um uns noch mehr davon zu überzeugen, dass die Chininwirkung auf rein örtlichem Wege zu Stande kommt, unternahmen wir noch eine Reihe von Versuchen, in denen der Zusammenhang der Milz mit den Nerven nicht unterbrochen wurde, und in denen doch eine örtliche Chininwirkung nicht zu Stande kam.

13. Versuch.

Einem Thiere von mittlerer Grösse wurde mittels eines Seitenschnittes die Bauchhöhle eröffnet. Die Operation wurde ruhig und ohne Blutverlust vertragen.

12 Uhr 30 Minuten: Puls 84; Respiration 20; Milz normal; die Grösse derselben war folgende:

Länge derselben = 16,3 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,6 -

- - mittleren Theiles . . = 5,5 -

- - unteren Theiles . . . = 2,2 -

12 Uhr 40 Minuten: Die Milzarterien wurden sorgfältig von dem sie umgebenden Plexus nervorum isolirt, wobei der letztere vollkommen unverletzt blieb. Dann wurden die Arterien unterbunden und zusammen mit der Milz in die Bauchhöhle hineingelegt.

1 Uhr: 20 Minuten nach der Gefässunterbindung wurde die anämisch gewordene Milz aus der Bauchhöhle herausgenommen; das Aussehen und die Farbe derselben war verändert; sie erschien bläulich-hellroth mit dunkelblauen Erhabenheiten besetzt; die Ränder waren mit dunkelblauen Erhöhungen bedeckt. In Betreff der Festigkeit zeigten sich keine bemerkbaren Veränderungen; der Milzumfang war folgender:

Länge derselben = 15,6 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,3 -

- - mittleren Theiles . . = 4,6 -

- - unteren Theiles . . . = 1,7 -

1 Uhr 5 Minuten: In die Vena jugularis wurden 10 Gran Chinin. bisulfuric. eingeführt. $\frac{1}{4}$ Stunde nachher war der Puls 220, die Respiration 18; sogleich nach der Chinineinführung wurde das Thier unruhig, winselte und schlug um sich; bald danach aber wurde es allmählig ruhiger und lag wie betäubt, beinahe bewegungslos da. Die herausgenommene Milz war im Aussehen nicht verändert und die Messung ergab folgende Resultate:

Länge der Milz = 15,6 Centim.

Breite des oberen Theiles = 2,3 -

Bräite des mittleren Theiles . . . = 4,6 Centim.,
 - - - unteren Theiles . . . = 1,7 -

1 Uhr 10 Minuten: Es wurden nochmals in die Jugularvene 10 Gran Chinin. bisulfuric. eingeführt.

1 Uhr 25 Minuten: Puls 260, Respiration 16. Die Milzmessung ergab die nämlichen Resultate.

1 Uhr 40 Minuten: Der Plexus lienalis wurde mittels eines Inductionsstromes gereizt. Die Milz reagierte sogleich auf diesen Reiz: sie schrumpfte zusammen, wurde beinahe doppelt so klein; die Oberfläche derselben erschien granulirt, die Farbe hellroth. Nach der Beendigung der Reizung, die ungefähr eine Minute dauerte, erhielt das eingeschrumpfte Organ allmählig seinen früheren Zustand und nach Verlauf von 5 Minuten war es wie vor der Reizung. Die Messung des Milzumfanges gab die zuletzt erwähnten Ziffern. Um den Blutzutritt zu gestatten, versuchten wir die Ligaturen von den Arterien abzunehmen; die letzteren waren aber durch Gerinnsel oblitterirt und für das Blut nicht durchgängig.

2 Uhr 30 Minuten: Es wurden nochmals 10 Gran Chinin in die Vene eingeführt. Herzschlag ungefähr 300; die Respiration ungleichmässig. Die Milz, äusserlich nicht verändert, ergab nach der Messung folgendes:

Länge derselben = 15,6 Centim.,
 Breite des oberen Theiles = 2,1 -
 - - - mittleren Theiles . . . = 4,5 -
 - - - unteren Theiles . . . = 1,6 -

In diesem Versuche erhielten wir nicht jene Milzverkleinerung, die gewöhnlich in den früheren Versuchen zu Stande kam, obgleich die Chinindosen bedeutend waren; die letzte Einführung tödtete sogar das Thier, ohne den Milzumfang zu verändern. Eine Nervenreizung mittels des Inductionsstromes hatte aber schnell eine Milzverkleinerung zur Folge.

Aehnliche Versuche wurden noch vier Mal wiederholt; Chinin wurde bald nach der Arterienunterbindung — und auch 2 Stunden später — eingeführt. Die eingeführten Dosen waren tödtliche. Wir bemerkten kein einziges Mal irgend welche Veränderungen im

Milzzustande. Aus diesen Erscheinungen leuchtet ein, dass die Chininwirkung nicht ausschliesslich durch die Nervencentren sich kund gibt.

14. Versuch.

Ein Thier von mittlerer Grösse. — Die Milz wurde durch einen Seitenschnitt herausgenommen.

Länge derselben = 13,5 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,6 -

- - mittleren Theiles . . . = 3,5 -

- - unteren Theiles . . . = 1,6 -

12 Uhr 50 Minuten: Die Milzarterien wurden unterbunden, wobei der Plexus nervorum unverletzt blieb. Die Milz erschien nach Verlauf von 10 Minuten bläulich, schlaff, trocken.

Länge derselben = 13,3 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,5 -

- - mittleren Theiles . . . = 3,5 -

- - unteren Theiles . . . = 1,6 -

1 Uhr 5 Minuten: In die Vene wurden 10 Gran Chinin. bisulfur. eingeführt. Nach 10 Minuten wurde die Milz aus der Bauchhöhle herausgenommen und gemessen; es waren Veränderungen weder im Aussehen, noch in der Farbe und Grösse entstanden. Eine nach 10 Minuten nochmals wiederholte Untersuchung überzeugte uns, dass die Milz in dem Zustande blieb, wie vor der Chinineinführung. Dann wurde die Ligatur von den Arterien abgenommen; sie füllten sich sehr stark mit Blut an und pulsirten häufig. Sogleich nach der Ligaturzerstörung und nach dem Blutandrang zur Milz, veränderte letztere sehr schnell ihre Farbe, indem aus einer bläulichen eine hellrothe entstand. Die Milzoberfläche bedeckte sich mit Erhöhungen, hauptsächlich am oberen Theile, dabei wurde sie fester, derber. Die Messung ergab Folgendes:

Länge der Milz = 12,0 Centim.,

Breite des oberen Theiles = 2,2 -

- - mittleren Theiles . . . = 3,3 -

- - unteren Theiles . . . = 1,5 -

Bei diesem Zustande der Milz wurden nach $\frac{1}{2}$ Stunde 10 Gran Chinin in die Vene eingeführt. 5 Minuten nach der Einführung trat die granulirte Oberfläche, die hellrothe Farbe und die Festigkeit des Organs noch im höheren Grade hervor. Die Messung ergab Folgendes:

Länge der Milz	=	11,0 Centim.,
Breite des oberen Theiles	=	2,0 -
- - mittleren Theiles . . .	=	3,2 -
- - unteren Theiles . . .	=	1,4 -

Wir versuchten nach einer halben Stunde dem Versuchsthier noch 10 Gran Chinin einzuführen; es erschienen aber krampfhaft Zuckungen, Respirationsstillstand, Herzlähmung und das Thier verendete.

Wenn wir die Erscheinungen dieses Versuches betrachten, sehen wir, dass die Milz bei der Arterienunterbindung, ungeachtet grosser Chinindosen, ihren Zustand nicht veränderte; sie blieb im Zustande wie vor der Einführung; wird aber dann die Ligatur abgenommen, so tritt Chinin zusammen mit dem Blute in das Parenchym des Organs, berührt die Elemente des Milzgewebes und das mit Blut überfüllte Organ vergrössert sich nicht, was a priori erwartet werden sollte; es verkleinert sich sogar, die Farbe wird hellroth, die Oberfläche granulirt. Solche Erscheinungen können natürlich nur von dem contrahirenden Einflusse des Chinin abhängig sein, welches auf die in der Milz zerstreuten contractilen Elemente wirkt.

Bei Anstellung weiterer Versuche beobachteten wir immer ein und dieselben Erscheinungen. In fünf Versuchen, die in derselben Richtung vorgenommen wurden, veränderte sich nicht die Milz in Folge der Chinineinführung, bis die Ligatur abgenommen wurde; sobald aber dem Blut Zutritt zum Organe gestattet wurde, wurde das letzte hellroth und schrumpfte zusammen. Jedes Mal zeigte die Messung eine Verkleinerung auf einige Zehntel eines Centimeters in der Breite, und auf zwei, manches Mal auf drei Centimeter in der Länge.

Alle diese Versuche führen uns zu der Ueberzeugung, dass die die Milzcontraction hervorbringende Chininwirkung vom Ein-

flusse des Alkaloids auf die peripherischen Nerven- und Muskelelemente im Milzgewebe abhängt, obgleich zweifellos dabei auch ein Einfluss auf das Centralnervensystem ausgeübt wird.

Die Richtigkeit des Gesagten ist daraus zu ersehen, dass bei Integrität der Nerven durch grosse Chinindosen eine Verkleinerung der Milz um 4 und sogar auf 6 Centimeter zu Stande kommt (1. Versuch); bei Nervenzerstörung aber die Milzverkleinerung in Folge der Chininwirkung nur durch 2 oder selten 3 Centimeter (Versuche 2 bis 12) sich ausdrückt.

VII.

Schlussfolgerungen.

Auf Grund aller oben erwähnten Thatsachen gelangen wir zu folgenden Resultaten:

1) Bei getheilten kleinen und mittleren Dosen verursacht Chinin beständig, bis zum Todesmomente, Beschleunigung der Herzschläge; wenn dabei auch Schwankungen vorkommen, so überragen dieselben doch immer das normale Niveau; die zuweilen aber vorgekommene Pulsverlangsamung fand nur vor dem Tode statt, deswegen kann die von Lewitzky angegebene sedative Wirkung auf's Herz nicht anders erklärt werden, als entweder dadurch, dass derselbe nur Beobachtungen an Kaninchen und Fröschen angestellt hat, oder durch die zu bedeutende Grösse der angewendeten Dosen.

2) Diese Beschleunigung der Herzthätigkeit entsteht, wie es die Versuche zeigen, einestheils durch die Erregung des excitomotorischen Centrums, und andererseits durch die Lähmung des herzregulirenden Apparats.

3) Die Kraft der Herzcontractionen und die Höhe des Blutdrucks wird unter der Chininwirkung zuerst vermehrt, dann nehmen sie aber ab, ungeachtet der wachsenden Pulsbeschleunigung. Diese Erscheinung ist eine Folge der Erregung der Herzganglien, der Lähmung der Nervi vagi und der Affection des Gefässcentrum; das letztere wird anfänglich erregt und später gelähmt. Es widersprechen daher unsere Versuche auch in dieser Hinsicht den Resultaten von Lewitzky, und wir finden uns in dieser Beziehung in Uebereinstimmung mit Boeck, der ebenfalls die Unrichtigkeit der Beob-

achtungen von Lewitzky für eine Folge grosser herzparalysirender Dosen hielt. Toxische oder öfters eingeführte mittlere Dosen ziehen eine rapide Lähmung aller vasomotorischen Centren (im verlängerten Mark) nach sich, und ausserdem momentanen Stillstand des Herzens, der dann durch gar keine Reize gehoben werden kann. Der Herzstillstand entsteht immer nach dem Aufhören der Respiration, manchmal bedeutend später.

4) Die Respirationsbeschleunigung unter dem Einfluss des Chinin ist eine beständige Erscheinung; grosse Dosen bewirken schnell erschwertes, unterbrochenes, röchelndes Athmen und ziehen dann Asphyxie nach sich. Diese Wirkung lässt sich durch die Affection der Respirationscentren erklären. Was aber die nicht selten vorkommenden Lungenstasen und die Hämoptysis anbetrifft, so entstehen diese Erscheinungen, ebenso wie in anderen Organen, aus der Lungenhyperämie, die durch die Lähmung des Gefässsystems bedingt wird.

5) Auf die Temperatur hat Chinin nicht den Einfluss, der ihm in der letzten Zeit zugeschrieben wurde; seine temperaturerniedrigende Eigenschaft ist bei Weitem nicht beständig und gleichmässig. Es ist wohl wahr, dass in den meisten Fällen die Temperatur fällt, aber nur in unbedeutendem Grade; nicht selten aber wird die Temperatur erhöht oder schwankt in der Nähe der normalen Grenzen. Diese, auch von klinischen Beobachtern bemerkte Chininwirkung scheint für den ersten Augenblick unerklärbar und räthselhaft jenen Ansichten gegenüber, die bis jetzt ausgesprochen wurden (Lewitzky, Binz, Kerner). Wenn man aber die temperaturherabsetzende Wirkung des Chinin von der Aenderung des Stoffwechsels herleitet, und zwar direct durch das Nervensystem, so lässt sich auch diese Seite der Chininwirkung aufklären. Wir nehmen an, dass dieses Alkaloid die regulirenden Wärmecentren erregt und dann durch die trophischen Nerven auf den Stoffwechsel in den Geweben wirkt. Bei grossen Dosen tritt in Folge einer Lähmung dieser Centren Temperaturerhöhung ein. Die Versuche erlauben uns wärmeerregende Centren anzunehmen, die gegenüber dem zweiten Brustwirbel liegen; durch eine Wechselbeziehung beider erwähnten Centren lassen sich alle Modificationen der Temperatur

erklären, die in einigen Einzelfällen bei der Chininwirkung vorkommen.

6) Die Blutlaufgeschwindigkeit wird unter dem Einfluss des Chinin verlangsamt, sowohl bei der Gefässverengerung im Anfange der Wirkung des Alkaloids, als auch bei erweiterten Gefässen, einige Zeit nach der Einführung; aber im letzten Falle ist die Verlangsamung bedeutender und um so erheblicher, je grösser der Zeitraum nach der Einführung des Salzes war. Diese Wirkung erklärt sich theils durch die Beziehung des Chinin zum Gefässcentrum, zu den peripherischen Gefässen, theils durch die Lähmung der Nervi vagi und durch die Abschwächung der Herzthätigkeit.

7) Die von Binz entdeckte Einwirkung des Chinin auf die weissen Blutkörperchen und die Emigration der letzteren bei der Entzündung wird auch durch unsere Beobachtungen vollkommen bestätigt. Der Ansicht aber, dass alle Wirkungserscheinungen dieses Alkaloids durch die Veränderungen des Blutes und der weissen Blutzellen entstehen, muss ich entschieden widersprechen.

8) Die von früheren Beobachtern und von Mosler ausgesprochene milzverkleinernde Eigenschaft des Chinin ist eine feststehende Thatsache. Die Beobachtung des letztgenannten Autors in Betreff der Milzcontraction nach Zerstörung der Nerven, die zu diesem Organ gehen, wird auch durch unsere Versuche vollkommen bestätigt, aus denen zu ersehen ist, dass Chinin diese Wirkung durch unmittelbare Affection der Nerven Elemente im Milzparenchym hervorruft. Die Unverletztheit der splanchnischen Nerven und des Centralnervensystems spielt übrigens im letzten Falle keine geringe Rolle, denn eine gleichzeitige Wirkung des Chinin auf die peripherischen und Centralnerven ruft eine stärkere Milzcontraction hervor.

VIII.

Versuche

über die Wirkung des Chinin auf den Puls, die Respiration und die Temperatur.

1. Versuch.

Grosser Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer von Setzschenow verbunden. Thermometer — in ani. Chinin wird unter die Haut injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen
11	50	90	12	80	40.1	Der Hund ist ruhig.
—	52	Subcut. Inject. von $\frac{1}{2}$ Gran Bisulph. Chinin				
12	5	90	12	108	40	
—	10	90	12	112	40	
—	15	90	12	112	39.9	
		Subcut. Inject. von $\frac{1}{2}$ Gran Bisulph. Chinin.				
—	20	95	12	112	39.9	
—	30	97	12	118	40.0	
—	35	97	12	118	40.1	
		Subcut. Inject. von $\frac{1}{2}$ Gran Bisulph. Chinin.				
—	40	100	20	128	40.2	
—	45	95	16	136	40.2	
—	50	95	16	136	40.2	
		Subcut. Inject. von $\frac{1}{2}$ Gran Bisulph. Chinin.				
—	55	90	12	136	40.2	
1	5	90	16	136	40.4	
—	10	85	16	136	40.4	
		Subcut. Inject. von 1 Gran Bisulph. Chinin.				
—	20	82	28	144	40.5	
—	30	86	68	160	40.6	
—	35	85	68	160	40.6	Zittern der Muskeln.
		Subcut. Inject. von 1 Gran Bisulph. Chinin.				
—	40	83	48	160	40.7	
—	55	80	100	164	40.6	
		Subcut. Inject. von 1 Gran Bisulph. Chinin.				
2	—	80	116	172	40.5	
—	15	77	92	200	40.3	

Der Hund athmet kurz, oberflächlich. Das Thier ist freigelassen nicht im Stande sich auf den Beinen zu halten; Hinterextremitäten sind gelähmt; der Puls ist fadenförmig.

2. Versuch.

Grosser Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer von Setzschelow verbunden. Thermometer — in ano. Chinin wird unter die Haut eingeführt.

Std. M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen
12 35	97	16	118	39.4	Der Hund ist ruhig.
— 50	100	24	112	38.9	
1 —	103	20	128	38.6	
— 10	97	16	136	38.2	
— 15	95	16	140	37.8	Athmet schwer.
— 25	87	32	152	37.4	
— 30	87	32	152	37.4	
— 40	83	60	160	37.0	
— 50	83	60	160	37.0	
2 5	83	88	196	36.5	
— 10	83	88	196	36.5	

Der Hund ist freigelassen, bleibt aber unbeweglich; alle seine Glieder sind paralysirt. Der Puls ist fast unmerklich. Vier Stunden nach Beendigung des Versuches wurde der Hund von klonischen Krämpfen ergriffen, die ihn bald zum Tode brachten.

3. Versuch.

Mittelgrosser Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer von Setzschelow verbunden. Thermometer — in ani. Chinin wird unter die Haut und in Nerv. jujul. injicirt.

Std. M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen
10 55	85	18	56	40.9	Der Hund ist ruhig.
11 5	95	36	72	40.8	
— 15	105	48	86	40.8	Athmet unregelmässig.
— 25	100	64	104	41.2	
— 35	100	76	104	41.3	
— 40	102	72	120	41.3	
— 55	92	118	140	41.5	
12 —	90	124	100	41.5	
— 5	90	130	188	41.5	
— 15	83	130	192	41.5	
— 25	78	140	192	41.5	
— 35	72	160	240	41.5	
— 40	70	160	240	41.5	

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen
1	—	68	176	280	41.5	
—	15	60	140	272	41.3	
—	20	60	140	272	41.3	
Unter die Haut 2 Gran injicirt						
—	30	58	180	ca. 300	41.0	
—	50	56	180	300	40.4	
—	55	56	180	300	40.4	
Injection von 4 Gran in die Ven. jugul.						
—	58	46	180	340	40.0	
				unzählbar		
2	—	20	60	92	39.9	
—	3	18	12	64	39.9	
—	5	10	4	28	39.9	
—	8	0		T o d.		

4. Versuch.

Grosser Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer — in ano. Chinin wird unter die Haut injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen
11	20	65	24	124	39.6	
Unter die Haut 5 Gran Chinin. Bisulph. injicirt						
—	30	70	20	160	39.4	Der Hund ist unruhig, wimmert; krampfhaftes Zittern der Muskeln.
—	40	70	60	168	39.2	Der Hund ist ruhig.
—	50	70	26	172	39.1	
Unter die Haut 5 Gran Chinin. Bisulph. injicirt						
12	—	70	40	200	39.0	
—	10	65	32	208	38.9	
Unter die Haut 5 Gran Chinin. Bisulph injicirt						
—	20	60	28	240	38.7	
—	25	60	24	240	38.7	
Unter die Haut 8 Gran Chinin. Bisulph. injicirt						
—	35	55	32	280	38.6	
—	45	55	32	280	38.5	
1	—	50	32	280	38.5	
—	5	50	32	280	38.5	

Losgebunden kann der Hund sich nicht auf den Füssen halten; ist gelähmt; die Respiration beschleunigt; der Puls unzählbar — über 300; die Pupille erweitert.

5. Versuch.

Grosser Hund — Art. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer in vagina. Chinin wird in Ven. jugul. injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen
11	35	85	20	86	40.1	Der Hund ist ruhig.
		Injection von 2 Gran Chinin. Bisulph. in die Ven. jugul.				
—	40	90	16	106	40.1	
—	50	82	20	112	40.0	
12	—	80	22	100	40.0	
—	10	80	32	104	39.8	
—	20	72	32	100	39.7	
—	30	80	32	100	39.7	
		Injection von 5 Gran Chinin. Bisulph.				Krampfhaftes Zuckungen.
—	35	85	28	140	39.6	
—	45	80	20	156	39.5	
—	50	78	24	150	39.5	
—	55	78	24	154	39.5	
—	57	Injection von 25 Gran Bisulph. Chinin.				

Starke krampfhaftes Zucken; keine Respiration mehr; binnen 1 Minute schwache Herzschräge; Temperatur 39.2; Blutdruck = 0.

6. Versuch.

Grosser Hund. — Arter. femor. mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer — in ano. Chinin wird in die Ven. jugul. injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen	
10	20	80	32	68	40.3	Der Hund ist ruhig.	
—	35	80	30	68	40.3		
—	35	Injection von 10 Gran Bisulph. Chinin. Schon bei der Einführung des Mittels wurden die Herzschräge beschleunigt; der Druck sank bis auf 60 herab; das Thier wimmert, wird aber bald wieder ruhig.					
—	40	77	20	204	40.3	Geringe Unruhe u. Wimmern sind unaufhörlich.	
—	50	80	24	130	40.4		
11	—	78	24	128	40.5		
—	10	75	28	132	40.7		
—	20	77	28	128	41.0		
—	30	73	24	128	41.1		
Es wurden 20 Gran Chinin. Bisulph. injicirt. Gleich nach der Einführung ging der Druck bis zu 5 m. herab; — die Herzschräge wurden sehr beschleunigt; die Respiration unregelmässig, spasmodisch. Im ganzen Körper werden krampfhaftes Zucken bemerkt.							
—	35	5	4	108	41.6		
				fast unbe-			
				merkbar			
—	38	5	2	88	41.6		
—	40	0	0	0	41.6		

Versuche

mit Durchschneidung und Reizung der N. N. Vagi.

7. Versuch.

Kleiner Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Chinin wird in Ven. jugul. eingeführt.

Std. M.	Druck	Resp.	Puls	Bemerkungen
10 50	78	24	82	Der Hund ist ganz ruhig.
	NN. Vagi sind durchschnitten			
11 10	90	12	168	Das Thier ist still.
— 20	90	12	168	
	Injection von 2 Gran Chinin. Bisulph. in die Ven. jugul.			
— 25	67	10	200	
— 35	85	12	200	
— 55	67	12	204	
12 10	67	12	204	
	Injection von 4 Gran Chin. Bisulph.			
— 15	35	16	240	
— 20	35	12	240	Unruhe des Thieres.
— 25	30	28	264	
— 30	24	36	300	Krampfhaftes Zucken im Halse und in den Extremitäten.
— 32	Die Herzthätigkeit fast unmerklich, mit langen Pausen; keine Respiration.			
— 34	T o d.			

8. Versuch.

Mittelgrosser Hund. — Art. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Chinin in die Ven. jugul. injicirt.

Std. M.	Druck	Resp.	Puls	Bemerkungen
3 10	75	16	50	Das Thier ist ruhig.
	N. Vagus der rechten Seite ist durchschnitten			
— 20	90	24	72	
— 25	Stillstand der Herzthätigkeit trat bei Reizung durch Inductionsströme von 120 mm. ein			
— 35	83	28	72	
	Injection von 5 Gran Chinin. Bisulph.			
— 40	95	20	152	
— 45	90	16	128	
— 50	90	16	128	
— 51	Stillstand des Herzens bei 100 mm.			

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Bemerkungen
4	—	83	16	118	Das Thier ist ruhig.
—	5	80	18	118	
—	6	Stillstand des Herzens bei 100 mm.			
—	20	80	12	118	
—	22	Injection von 5 Gran Chinin. Bisulph.			
—	40	73	12	172	
—	55	70	12	172	
5	—	75	16	168	
—	6	Stillstand des Herzens bei 100 mm.			
—	10	76	12	164	
—	13	Injection von 5 Gran Chinin. Bisulph.			
—	20	77	12	208	
—	21	Stillstand des Herzens bei 80 mm.			
—	35	70	16	228	
—	45	70	16	220	
—	50	70	12	216	
—	51	Stillstand des Herzens bei 80 mm.			
—	52	Injection von 10 Gran Chinin. Bisulph.			
—	55	60	12	240	
—	58	Reizung der Nerv. Vagi gibt keinen Stillstand auch bei 0.			
6	5	60	12	228	
—	10	60	12	228	
—	12	Kein Stillstand — bei 0.			
—	20	60	6	232	
—	27	Reizung der Nerv. Vagi gibt keinen Stillstand auch bei 0.			
—	35	60	6	232	

Nach dem Versuche bleibt der Hund am Leben.

Versuche

mit Verletzung des Rückenmarks.

9. Versuch.

Grosser Hund. — Art. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer in ano. Chinin. Bisulph. wird in Ven. jugul. injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen	
12	—	75	74	76	39.7	Verletzung des Rückenmarks zwischen dem 1. und 2. Halswirbel.	
—	10						
—	30	55	künstlich	84	38.6	Es wurden 2 Gran Chinin. Bisulph. injicirt.	
—	31						
—	35	45	künstlich	160	38.5		
—	40	45	"	94	38.3		

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.
12	45	35	künstlich	80	38.1	
—	50	40	"	82	38.1	
—	51	Es wurden 4 Gran Chinin. Bisulph. injicirt.				
—	55	32	künstlich	188	38.1	
1	—	25	"	188	38.0	
—	10	15	"	176	37.8	
—	15	15	"	164	37.8	
—	25	13	"	134	37.9	
—	30	15	"	192	37.9	
—	35	15	"	190	37.9	
—	39	Stillstand des Herzens.				

10. Versuch.

Junger mittelgrosser Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer — in ano. Chinin in die Ven. jugul. eingeführt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.
11	40	80	130	128	39.0	
—	50	80	48	126	39.1	
Verletzung des Rückenmarks.						
12	10	90	künstlich	92	39.1	
—	20	90	"	92	39.1	
—	30	85	"	96	38.7	
—	31	NN. Vagi sind durchschnitten.				
—	35	130	künstlich	280	38.6	
—	40	78	"	320	38.5	
—	45	70	"	300	38.4	
—	50	55	"	276	38.4	
—	55	45	"	276	38.3	
1	—	45	"	276	38.2	
Es wurden 2 Gran Chinin eingeführt.						
—	5	43	künstlich	312	38.1	
—	10	33	"	312	38.0	
—	15	30	"	312	37.9	
Es wurden 4 Gran Chinin eingeführt. Gleich nach der Einführung wurden die Herzschläge schwach — 140 bei 1'. Druck 7. Temperatur 37.8.						
—	17	Stillstand des Herzens.				

11. Versuch.

Grosser Hund. — Art. femor. ist mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer in ano. Chinin wird in Ven. jugul. injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.
11	30	85	24	64	38.0	
—	35	Verletzung des Rückenmarks zwischen dem 1. und 2. Halswirbel.				
12	5	35	künstlich	48	37.3	
—	20	35	"	44	37.0	
		Injection von 2 Gran Chinin.				
—	25	35	künstlich	56	36.6	
—	30	40	"	108	36.5	
—	35	40	"	108	36.5	
—	40	40	"	120	36.5	
		Injection von 2 Gran Chinin.				
—	45	35	künstlich	140	36.2	
1	—	35	"	114	36.2	
—	10	34	"	114	36.0	
		Injection von 5 Gran Chinin.				
—	15	30	künstlich	102	36.0	
—	20	29	"	102	36.0	
—	25	Injection von 10 Gran Chinin.				
		Nach der Einführung deutlicher Stillstand des Herzens. Der Druck ist bis zu 5 herabgesetzt.				
—	30	30	künstlich	92	35.6	
—	35	27	"	92	35.2	
—	40	25	"	92	35.0	
—	41	Injection von 10 Gran Chinin.				
—	45	15	künstlich	84	34.9	
—	50	15	"	84	34.9	
—	52	Injection von 20 Gran Chinin.				

Gleich nach der Einführung Stillstand des Herzens. Druck = 0. Temperatur = 35,0

12. Versuch.

Junger, mittelgrosser Hund. — Arter. femor. mit dem Manometer von Setschenow verbunden. Thermometer — in ano. Chinin wird in die Ven. jugul. injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.
11	—	85	24	76	39.0	
		Verletzung des Rückenmarks zwischen dem 3. und 4. Brustwirbel.				
—	30	75	künstlich	200	38.5	
—	40	Nervi Vagi sind durchschnitten.				
12	10	53	künstlich	244	38.2	
		Injection von 2 Gran Chinin.				

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.
12	15	47	künstlich	324	37.9	
—	25	37	"	324	37.3	
—	30	33	"	324	37.3	
Injection von 4 Gran Chinin.						
—	35	27	künstlich	324	37.2	
—	50	30	"	240	36.7	
—	55	28	"	240	36.5	
1	—	Injection von 5 Gran Chinin.				
—	5	21	künstlich	176	36.3	
—	15	23	"	176	35.9	
Injection von 10 Gran Chinin.						
Nach der Einführung sank der Druck bis zu 9 herab. Stillstand des Herzens $\frac{1}{2}$ Minute lang; krampfhaftige Zuckungen im ganzen Körper.						
—	18	7	künstlich	48	35.8	
—	19	0	"	24	35.8	
—	20	T o d.				

13. Versuch

mit Unterbindung der Aorta abdominalis.

Mittelgrosser Hund. — Der Manometer ist mit der Art. carotis. verbunden. Chinin wird in die Ven. jugul. injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Bemerkungen.
12	—	85	56	120	Aort. abd. ist unterbund.
—	15	NN. Vagi sind durchschnitten.			
—	30	85	18	240	
—	35	85	18	240	
		2 Gran Chinin eingeführt.			
—	45	90	12	300	
—	55	90	12	300	
		4 Gran Chinin eingeführt.			
1	—	76	12	300	
—	5	83	9	324	
—	15	80	12	324	
		6 Gran Chinin eingeführt.			
—	20	30	9	168	
—	30	30	8	180	
		10 Gran Chinin eingeführt.			
—	35	15	4	40	
—	45	10	0	12	
—	47	10	0	0	

Versuche

mit Einführung des Chinin in die Arter. Carotides.

14. Versuch.

Grosser Hund. — Der Manometer ist mit Art. femor. verbunden. Thermometer — in ano. Chinin wird in die Art. carotis. eingeführt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.	
10	50	90	20	70	37.7		
11	—	90	24	70	37.7		
—	5	2 Gran Chinin eingeführt. Nach der Einführung hob sich der Druck bis zu 115. Herzschläge 160. 5 Secund. nach der Einführung beschleunigt sich die Herzthätigkeit.				Unruhe und Wimmern des Thieres.	
—	10	115	24	180	37.7	Von Zeit zu Zeit wird das Thier unruhig.	
—	15	105	24	180	37.5		
—	20	102	40	140	37.3		
—	25	100	32	140	37.5		
—	30	95	24	140	37.5		
—	35	105	36	149	37.4		
—	40	105	24	140	37.3		
—	45	105	28	140	37.2		
		4 Gran Chinin eingeführt.				Nach der Einführung grosse Unruhe.	
—	50	105	48	240	37.1	Zittern der Muskeln.	
—	55	102	72	228	37.1		
12	5	102	80	228	37.0	Gleich nach der Einführung heftige Zuckungen der Muskeln am Halse.	
		4 Gran Chinin eingeführt.					
—	10	97	72	300	37.0		
—	20	98	68	300	37.0	Heftige krampfhaftige Zuckungen in den Muskeln des Halses und des Körpers. Das Thier liegt betäubt, unbeweglich.	
		10 Gran Chinin injicirt. Nach der Injection der ersten 4 Gran beschleunigte Herzthätigkeit. Der Druck sinkt bis zu 60 mm. herab.					
		Nach der Einführung der letzten 6 Gran trat Verlangsamung der Herzthätigkeit ein, die Herzschläge wurden schwächer; der Druck setzte sich bis zu 40 herab.					
—	23	38	38	180	37.0	Die Herzschläge sind sehr schwach.	
—	24	10	4	96	37.0		
—	25	10	0	84	37.0		
—	26	10	0	40	37.0		
—	27	10	Stillstand		37.0		

15. Versuch.

Mittelgrosser Hund. — Art. femor. ist mit dem Manometer verbunden. Thermometer in Vagina. Chinin wird in die Art. Carotis injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Temp.	Bemerkungen.
11	30	93	20	100	40.3	
		2 Gran Chinin eingeführt.				
		Beschleunigung der Herzthätigkeit nach 4 Sec.				
—	35	95	100	180	40.3	Unregelmässiges Athmen
—	50	90	88	164	40.2	
12	—	88	64	164	40.1	
		NN. Vagi sind durchschnitten.				Unruhe.
—	15	85	künstlich	208	40.6	
—	19	5 Gran Chinin injicirt.				
		Beschleunigung der Herzthätigkeit nach 6 Sec.				
—	20	80	künstlich	300	40.1	
—	35	78	"	300	40.1	
		10 Gran Chinin injicirt.				
—	37	7	künstlich	80	40.1	
—	39	7	Stillstand		40.4	Heftige Zuckungen und Zittern der Muskeln.

16. Versuch.

Kleiner Hund. — Arter. femor. ist mit dem Manometer verbunden. 12 Uhr: das Rückenmark wird zwischen 1. und 2. Halswirbel zerstört. Chinin wird in die Art. Carotis injicirt.

Std.	M.	Druck	Resp.	Puls	Bemerkungen.
12	25	30	künstlich	124	
—	28	2 Gran Chinin eingeführt.			
		Nach 8 Secunden sank der Druck bis zu 24 herab. Auch die Herzschläge werden nach 8 Secunden beschleunigt.			
—	30	24	künstlich	228	
—	35	24	"	188	
—	45	24	"	176	
—	46	2 Gran Chinin injicirt.			
		Beschleunigung d. Herzthätigkeit nach 15 Sec.			
—	47	19	künstlich	204	
—	48	Stillstand der Herzthätigkeit binnen $\frac{1}{2}$ Min.			
—	50	24	künstlich	168	
—	51	5 Gran Chinin injicirt.			
—	55	17	künstlich	240	
1	5	17	"	216	
—	10	17	"	204	
—	12	8 Gran Chinin injicirt.			
		Nach $\frac{1}{2}$ Min. Beschleunigung der Herzthätigk.			
—	15	12	künstlich	216	
—	20	12	"	216	
—	21	Schwache und verlangsamte Herzthätigkeit.			
—	25	Stillstand.			

Versuche

über die Wirkung des Chinin auf den Menschen.

17. Versuch. Frau E., 20jährige nervöse Frau.

18. Versuch. Frau L., 27jährige, vollkommen gesunde Frau.

19. Versuch. Frau S., 26jährige, gleichfalls vollkommen gesunde Frau.

Z e i t.	Frau E.			Frau L.			Frau S.		
	Resp.	Puls	Temp.	Resp.	Puls	Temp.	Resp.	Puls	Temp.
9. März.									
9 Uhr Morg.	18	72	36.9	16	72	37.1	21	82	37.4
12 Uhr Nachts	18	76	37.2	18	76	37.0	22	86	37.4
10. März.									
9 Uhr Morg.	16	72	36.9	16	72	36.9	20	82	37.2
12 Uhr Nachts	18	74	37.1	18	76	37.0	22	86	37.4
11.)									
12.) März.				E b e n s o.					
13.)									
14. März.									
9 Uhr Morg.	16	64	36.8	16	72	37	23	88	37.4
8 Uhr Abends	—	—	—	18	72	37	22	88	37.7
Um 8 Uhr Abends nahmen Frau L. und Frau S. 5 Gran Chinin ein. Eine halbe Stunde darauf bekam die Eine wie die Andere Ohrensausen; eine halbe Stunde später wurde das Ohrensausen stärker.									
9 45 Abends	—	—	—	16	78	37	26	90	37.7
Das Ohrensausen etwas schwächer.									
10 45 „	—	—	—	16	78	38.8	24	90	37.6
12 Uhr Nachts	—	—	—	16	74	36.6	24	90	37.4
Die beiden Frauen haben die Nacht gut zugebracht und fühlten sich ganz gesund am Morgen des andern Tages.									
Die Wirkung des Chinins wurde nur durch eine geringe Beschleunigung des Pulses und durch subjective Empfindungen bezeichnet. Die Temperatur fiel bei Frau L. um 0.4 und bei Frau S. um 0.3.									
15. März.									
9 Uhr Morgens	16	72	36.8	18	76	37.2	24	96	37.4
8 Uhr Abends	Alle drei Individuen nahmen 10 Gran Chinin ein.								
8. 45 Abends	Starkes Ohrenbrausen. Frau E. klagt über Schwäche und Ermüdung; ihr Gesicht ist bleich. Frau L. ist erregt; Gesicht und Augen sind roth; Pupille erweitert. Frau S. ist in ihrem normalen Zustande.								
9 Uhr Abends	20	84	36.8	16	100	36.9	22	108	37.4
Eine halbe Stunde nach dem Einnehmen des Chinins: Frau E. mit einem sehr bleichen Gesichte, klagt über allgemeine Schwäche, besonders der Füße, so dass sie nicht gehen kann; das Ohrenbrausen wird stärker. Frau L. ist nicht so erregt. Frau S. klagt über heftiges Kopf- und Ohrenbrausen.									

Z e i t.	Frau E.			Frau L.			Frau S.		
	Resp.	Puls	Temp.	Resp.	Puls	Temp.	Resp.	Puls	Temp.
15. März. 12 Uhr Nachts	24	86	36.9	20	92	36.8	22	106	37.5
Frau E. hat Schwindel und Herzpalpitationen. Frau L. und S. beklagen sich nur über Ohrenbrausen. — Am andern Morgen ist Frau E. bleich, sehr starkes Ohr- und Kopf- brausen; hat wegen der Herzpalpitationen schlecht geschlafen. Frau L. und S. haben sehr gut die Nacht zugebracht und fühlen sich ganz gesund.									
16. März. 9 Uhr Morgens	22	82	36.9	20	84	37.5	26	100	37.4
8 Uhr Abends	20	80	37.0	24	84	37.2	25	88	37.2
17. März. 9 Uhr Morgens	20	84	36.9	18	84	37.1	20	82	37.3
9 Uhr Abends	16	72	36.8	18	72	37.2	20	84	37.5
18. März. 9 Uhr Morgens	16	72	36.9	16	72	37.0	20	84	37.1
9 Uhr Abends	16	72	36.9	18	72	37.2	20	84	37.4
19. März. 9 Uhr Morgens	16	70	36.9	18	72	37.1	20	86	37.4
8 Uhr Abends	16	72	36.9	18	72	36.9	20	84	37.1
8 U. 15 M. Ab.	Frau E. nahm 6 Gran Chinin ein; Frau L. und S. 10 Gran. Nach einer Stunde hatten Alle Ohrenbrausen.								
9 U. 15 M. Ab.	20	80	36.9	18	86	37.1	22	98	37.1
12 Uhr Nachts	20	80	36.9	18	86	37.1	22	98	37.1
20. März. 9 Uhr Morgens	20	84	37.0	22	84	37.4	24	108	37.1
9 Uhr Abends	22	88	37.0	22	86	37.3	24	100	37.2
21. März. 9 Uhr Morgens	18	74	36.9	18	72	37.1	22	88	37.4

Versuche

über die Wirkung des Centralnervensystems auf die Temperatur.

19. Versuch.

Grosser, langhaariger, alter, kräftiger Hund. Zerquetschung des Rückenmarks in der Höhe des 7. Halswirbels; die Extremitäten sind gelähmt; Respiration rein diaphragmatisch. Sofort nach der Zerquetschung wird das Thier auf einen anderen Tisch gelegt und mit Watte von drei Zoll Dicke dicht von allen Seiten umhüllt. Die Temperatur des Zimmers 16° R. Temperatur des Thieres Morgens 11 Uhr in ano 40.1.

Zeit der Beobachtung. Stund. Minut.		Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
11	30	40.1	
12	—	39.8	
—	30	40.0	
1	—	—	5 Gran Chinin wird injicirt.
—	45	40.6	
2	—	40.7	
—	30	41.1	
3	—	41.4	
—	30	41.6	
4	—	41.8	
—	30	42.1	5 Gran Chinin injicirt.
5	—	42.6	
—	45	43.4	
—	55	43.7	
6	—	43.8	
—	5	43.9	10 Gran Chinin injicirt.
—	30	44.1	
—	45	44.1	
7	—	44.1	
—	15	44.1	
—	30	43.9	

In diesem Falle stieg nach einer Stunde die nach der Rückenmarksdurchschneidung herabgesunkene Temperatur bis zu ihrer Norm, und erhob sich immer weiter und weiter. Nach 6 Stunden und 35 Minuten erlangte sie den höchsten Grad 43.9°, d. h. sie stieg um 3.8°. Gleichzeitig mit der Erhebung bis zu 43.9 trat der Tod des Thieres ein. Die Temperatursteigerung dauerte aber fort und in einer Stunde erhob sie sich noch auf 0.3. Die Section ergab totale Zerquetschung des Rückenmarkes zwischen dem 6. und 7. Halswirbel. In den 10 anderen Versuchen mit Rückenmarkszerquetschung an derselben Stelle (in der Höhe des 6. und 7. Halswirbels) beobachteten wir immer eine Temperatursteigerung von 3.5° C. oder 4.5° C., gleichgültig ob die Versuche mit Injection von Chinin oder ohne dieselbe angestellt waren.

20. Versuch.

Mittelgrosser Hund. — Durchschneidung der Wirbelsäule in der Höhe des 2. Rückenwirbels; die Operation ist fast ohne Blutverlust vollbracht worden und das Thier hat sie ruhig ausgehalten. Nach der Rückenmarkszerquetschung sind die Hinterextremitäten völlig gelähmt; Vorderextremitäten bewahren schwache Beweglichkeit. Gleich nach der Zerquetschung wird der Hund in Watte, drei Finger dick, eingewickelt. Die Temperatur des Zimmers 16° R.; Temperatur des Thieres in ano 39.7.

Zeit der Beobachtung. Stund. Minut	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
10 50	38.7	Zerquetschung des Rückenmarks. — Das Thier ist ganz ruhig. — Regelmässige Respiration, 16 in der Minute.
12 —	38.6	
— 30	38.6	
1 —	38.3	
— 30	38.1	Regelmässige ruhige Respiration, 16 in der Minute.
2 —	38.1	
— 30	38.1	
3 —	38.1	Das Thier ist ganz ruhig.
4 —	38.0	
5 —	37.6	
— 30	37.5	
6 —	37.5	
— 30	37.4	
7 —	37.4	
— 30	37.2	
8 —	37.0	Das Thier liegt ganz ruhig.
— 30	36.9	Säuft Wasser, aber sehr unwillig. Röchelnde Respiration.
9 —	36.8	
— 30	36.8	
10 —	36.8	
— 30	36.7	
11 —	36.7	
— 30	36.7	
12 —	36.7	
— 30	36.7	
1 Nacht	36.7	

Am Morgen fand man den Hund todt. — Thermometer in ano zeigt 30; sehr geringe Starrheit. Die Section ergab totale Zerquetschung des Rückenmarks in der Höhe des 2. Brustwirbels.

21. Versuch.

Mittelgrosser, glatthaariger Hund. — Die Operation der Entblössung der Wirbelsäule ist fast ohne Blutverlust vollbracht und recht ruhig von dem Thiere ausgehalten worden. — Die Temperatur des Thieres 40.3 in ano.

Zeit der Beobachtung. Stund. Minut.		Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
11	30	40.3	Zerquetschung des Rückenmarks in der Höhe des 2. und 3. Brustwirbels. Das Thier ist mit einer dicken Schicht Watte umhüllt.
12	15	40.3	
—	30	40.2	
1	—	40.4	
—	30	40.5	An den Hinterextremitäten schwache, kaum bemerkbare Bewegungen.
2	—	40.5	
—	30	40.0	
3	—	39.2	
—	30	38.7	
4	—	38.5	
—	30	38.5	
5	—	38.4	
—	30	38.1	
6	—	37.9	
—	30	37.6	
7	—	37.3	
—	30	37.0	
8	—	36.7	
—	30	36.5	
9	—	36.2	
—	30	36.0	
10	—	35.6	
—	30	35.5	
11	—	35.3	
12	Nachts	34.8	
—	30	34.6	
1	—	34.5	
—	30	34.3	
2	—	34.2	

Am anderen Tage fand man das Thier in demselben Zustande wie gestern; Respiration oberflächlich, selten, 12 in der Minute. Thermometer in ano zeigte:

9 Morg.	32.8
— 10	32.8
11 —	32.7

Das Thier wird durch Nicotin getödtet. Die Section zeigte totale Zerquetschung des Rückenmarks in der Höhe des 2. Brustwirbels und auch theilweis des 3., aber nicht in seiner ganzen Dicke; der Theil an den vorderen Wirbeln war nicht ganz zerstört und erschien als dünner Streifen.

22. Versuch.

Mittelgrosser, 3 Monat alter Hund. - Entblössung der Wirbelsäule in der Höhe des 2. Brustwirbels. Das Thier hat die Operation recht ruhig ausgehalten und ohne besonderen Blutverlust. Zerquetschung des Rückenmarks in der Höhe des 2. Brustwirbels. Die Temperatur des Zimmers: 16° R.; Temperatur des Thieres in ano: 38.9° .

Zeit der Beobachtung. Stund. Minut.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
10 50	—	Zerquetschung des Rückenmarks.
11 —	38.4	Das Thier ist mit Watte drei Finger dick umhüllt.
— 30	37.6	Regelmässige ruhige Respiration.
12 —	37.6	
— 30	37.6	
1 —	37.3	
— 30	37.1	
2 —	36.9	
— 30	36.7	
3 —	36.1	
— 30	35.9	
4 —	35.7	
— 30	35.3	
5 —	34.9	
— 30	34.6	
6 —	34.2	
— 30	33.9	
7 —	33.6	
— 30	33.4	
8 —	33.2	
— 30	32.9	
9 —	32.4	
— 30	32.0	
10 —	31.9	
— 30	31.7	
11 —	31.7	
— 30	31.6	
12 Nachts	31.5	
1 —	31.5	
2 —	31.4	

Am andern Morgen fand man das Thier in demselben Zustande wie man es diese Nacht gelassen hatte; es ist matt, apathisch, nur beim Anrühren des Kopfes thut es die Augenlider auf; seltene Respiration; Thermometer in ano zeigt um 8 Uhr Morgens 30.6 .

8 30	30.6	Ven. jugul. wird entblösst. 5 Gran Chinin wurde in die Ven. jugul. injicirt; gleich nach der Injection krampf- hafte Zuckungen der Muskeln des Halses; Bewegung mit dem Kopfe und schnell eintretender Tod.
9 —	30.6	
10 —	30.6	

Zeit der Beobachtung. Stund. Minut.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
10 15	30.6	
— 30	30.6	
11 —	30.6	

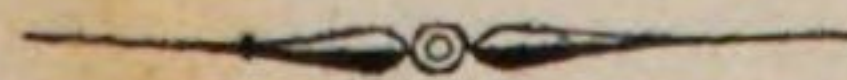
Die Section ergab totale Zerquetschung des Rückenmarks in der Höhe des 2. Brustwirbels.

23. Versuch.

Grosser langhaariger Hund. — Zerstörung des Rückenmarks in der Höhe des 3. und 4. Brustwirbels. Temperatur des Zimmers 16° R.; Temperatur des Thieres in ano vor der Operation 39.4.

Zeit der Beobachtung. Stund. Minut.	Temperatur des Thieres.	Bemerkungen.
10 15	39.3	
— 30	39.3	
— 45	39.4	
11 —	39.6	5 Gran Chinin.
— 30	40.0	
12 —	40.2	
— 30	40.0	
1 —	39.9	
— 30	39.7	
2 —	39.4	
— 30	39.5	
3 —	39.7	
4 30	39.9	
6 15	40.4	
— 30	40.3	
7 —	40.1	
— 30	39.7	
8 30	39.5	
9 —	39.3	
— 30	39.6	5 Gran Chinin.
10 —	39.9	
— 30	40.0	
11 15	40.3	
— 30	40.3	
— 45	40.3	
12 —	40.2	Tod.

Die Section zeigte Zerstörung des Rückenmarks zwischen 3. und 4. Brustwirbel. In den vier Versuchen mit der Zerstörung des Rückenmarks zwischen 4. und 5., 5. und 6., 7. und 8., 8. und 9. Brustwirbel bewegten sich die Schwankungen der Temperatur in der Nähe der Norm.



Zeit der Beobachtung	Temperatur des Thiers	Temperatur des Menschen
10 15	39.6	
— 30	39.6	
11 —	39.6	

Die Section ergab totale Verwundung des Rückenmarks in der Höhe des 2. Brustwirbels.

28. Versuch.

Obster hochgradiger Hirn-Verwundung des Rückenmarks in der Höhe des 2. und 3. Brustwirbels. Temperatur des Kammers 15.5 R. Temperatur des Thiers in und vor der Operation 39.4.

Zeit der Beobachtung	Temperatur des Thiers	Temperatur des Menschen
----------------------	-----------------------	-------------------------

10 15	39.3
— 30	39.3
— 45	39.1
11 —	40.0
— 30	40.2
12 —	40.2
— 30	40.9
1 —	39.9
— 30	39.7
2 —	39.4
— 30	39.5
3 —	39.7
4 30	39.9
5 15	40.4
— 30	40.7
7 —	40.1
— 30	39.7
8 30	39.5
9 —	39.3
— 30	39.6
10 —	39.9
— 30	40.0
11 15	40.3
— 30	40.3
12 —	40.3

Druck von G. Bernstein in Berlin.

Die Section zeigte Verwundung des Rückenmarks zwischen 2. und 3. Brustwirbel. In den vier Versuchen mit der Verwundung des Rückenmarks zwischen 4. und 5. und 6., 5. und 8. und 8. Hirnmark verlor sich die Section.

Verlag von **August Hirschwald** in Berlin.

- BINZ, Prof. Dr. C., Grundzüge der Arzneimittellehre. Ein klinisches Lehrbuch. Vierte Auflage. 8. 1874. 5 M.
- — Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. 8. Mit 1 Tafel. 1868. 1 M. 60.
- — Das Chinin. Nach den neuern pharmakologischen Arbeiten dargestellt. gr. 8. 1875. 2 M.
- BOUVIER, Dr. C., Pharmakologische Studien über den Alkohol. gr. 8. 1872. 1 M. 20.
- HERMANN, Prof. Dr. L., Lehrbuch der experimentellen Toxicologie. gr. 8. 1874. 10 M.
- HEUBEL, Dr. D., Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Experimentelle Untersuchungen. gr. 8. 1871. 2 M. 40.
- HOFMANN, Prof. Dr. A. W., Die organische Chemie und die Heilmittellehre. gr. 8. 1871. 80 Pf.
- HOPPE-SEYLER, Prof., Dr. F., Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Für Aerzte und Studierende. 4. Auflage. Mit 15 Fig. in Holzschnitt. gr. 8. 1875. 12 M.
- — Medicinisch-chemische Untersuchungen. Vier Hefte. gr. 8. Mit lithogr. Tafeln. 1866—1871. 12 M. 40.
- MANASSEIN, Dr. W., Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen. Histologische Beiträge zur allgemeinen Pathologie und Pharmacologie. gr. 8. 1872. 3 M.
- NOTHNAGEL, Prof. Dr. H., Handbuch der Arzneimittellehre. 2. Auflage. gr. 8. 1874. 16 M.
- PICK, Dr. R., Ueber das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. gr. 8. 1874. 2 M.
- ROTHE, Dr. C. G., Die Carbonsäure in der Medicin. gr. 8. 1875. 1 M. 60.
- WIGAND, Prof. Dr. J. W. A., Lehrbuch der Pharmokognosie. Mit besonderer Rücksicht auf die Pharmacopoea Germanica, sowie als Anleitung zur naturhistorischen Untersuchung vegetabilischer Rohstoffe. Mit 175 Holzschnitten. Zweite Auflage. gr. 8. 1874. 8 M.

Jerusalimsky, Nicol.

Ueber die physiologische Wirkung des Chinin

Berlin 1875

M.med. 503 n

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11318281-1